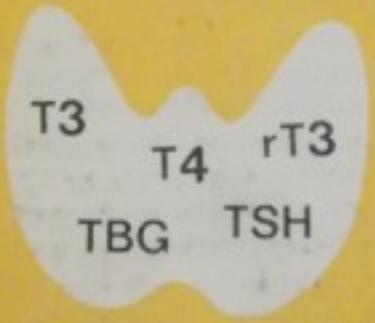
ESCULAP

EUSEBIE ZBRANCA

EXPLORĂRI PARACLINICE ÎN ENDOCRINOLOGIE



36

JUNIMEA • 1981

EUSEBIE ZBRANCA

EXPLORĂRI PARACLINICE ÎN ENDOCRINOLOGIE

DIAGNOSTICUL ENDOCRINOPATIILOR

HIPOFIZA

Hormonii hipofizari

Hipofiza sau glanda pituitară este constituită dintr-un lob anterior, glandular (adenohipofiza), o parte intermediară (pars intermedia) și un lob posterior sau neural (neurohipofiza). Adenohipofiza și pars intermedia sînt derivate ale pereților anterior și posterior ai pungii lui Rathke. Neurohipofiza este o extensie directă a hipotalamusului, legată de acesta prin tija infundibulară. Hormonii adenohipofizari sînt secretați sub influența unor factori (hormoni) hipotalamici: releasing sau inhibiting hormoni. Hormonii neurohipofizari își au originea în nucleii supraoptic și paraventricular ai hipotalamusului.

— Hormonii adenohipofizari umani: hormonul de creștere (STH sau GH); prolactina (hormonul lactotrop, mamotrop, PRL); hormonul tireotrop (TSH); hormonul adenocorticotrop (ACTH); hormonul luteinizant (LH); hormonul foliculostimulant (FSH); hormonul lipotrop (LPH).

— Hormonii neurohipofizari: hormonul antidiuretic (ADH, vasopresina); oxytocina.

Hipotalamusul

Hipotalamusul reprezintă placa turnantă a relațiilor între cele două mari sisteme de informație, cel endocrin și cel nervos. Servește ca legătură între centrii superiori ai sistemului nervos central și sistemului endocrin prin conexiunile cu scoarța, rinencefalul, mezencefalul, organele senzoriale și, prin substanța reticulată, cu măduva și sistemul nervos periferic. Centrii hipotalamici primesc astfel, de la psihism ca și de la viața de relație, aferențe care pot declanșa reacții din partea funcțiilor endocrine, sau să le modifice nivelul reglării lor. Hipotala-

Scanned with OKEN Scanner

musul este un centru major al controlului secretor endocrin la nivelul căruia îşi are originea circulaţia portă hipofizară prin care produşii săi de secreţie ajung la adenohipofiză. Se pare că majoritatea sau chiar toţi hormonii antero-hipofizari sînt sub controlul a doi hormoni hipotalamici, unul inhibitor (inhibiting hormone — IH), altul stimulator (releasing hormone — RH) (38). Parte dintre aceştia sînt bine cunoscuţi, unii au fost deja sintetizaţi şi sînt folosiţi chiar în clinica umană.

Schema următoare rezumă cunoştinţele actuale despre hormonii hipotalamici şi posibilele lor utilizări terapeutice :

Tabelul I

Hormonii hipotalamici

Uz clinic	R.H.	Hormonul hipofizar reglat	I.H	Uz clinic
Trat. nanismului	⊕ GRH (10 ac. aminaţi)	STH (GH)	⊕ Somatostatina (14 ac. aminaţi)	Trat. acromegaliei
	? PRH	Prolactina	⊖ PIF (PIH)	Trat. : — sd. amenoree galactoree — cancere mamare
Tratament: — sd. olfactogenital — sterilit. hipotalamică Analogi în contracepţie	⊕ FSH-LH-RH (10 ac. aminaţi)	LH FSH	? ?	— —
Analogi competitivi în tratamentul sd. Cushing	⊖ CRH	ACTH		—
Tratamentul hipotiroidici hipotalamice	⊕ TRH (3 ac. aminaţi)	TSH		—
—	⊕ MRH (6 ac. aminaţi)	LPH — MSH	⊕ MIH (3 ac. aminaţi)	—

Legendă : ⊕ Date sigure. Sinteză realizată.
⊖ Date sigure.
Lipsă de date.
? Date nesigure.

Hormonul de creştere (GH)

Generalităţi

Polipeptid cu 188 reziduri de aminoacizi şi o greutate moleculară de 21 500, GH este esenţial în procesul de creştere şi joacă un rol important în metabolismul curent al adultului. Este format la nivelul hipofizei şi secretat în circulaţie în cantităţi variate sub influenţa a mai mulţi stimuli: hipoglicemia, perfuzia de amino-acizi, ingestia de proteine, exerciţiul sau alte stress-uri, somnul adînc şi probabil alţi factori. Întreaga semnificaţie a activităţii sale metabolice nu-i cunoscută încă, dar se ştie că GH stimulează producerea de RNA inducînd o creştere a anabolismului şi este un mobilizator important al acizilor graşi din lipidele de stocaj. În metabolismul glucidic este un antagonist al insulinei. Stimularea creşterii este un efect al GH asupra osteoblastelor. Acţiunea GH este mediată prin unul sau mai mulţi factori ce apar în organism sub influenţa sa şi care au fost desemnaţi sub termenul comun de somatomedine (mediatori ai efectului somatotrop al hormonului de creştere).

Semnificaţie clinică

În timpul fazei de creştere hiposecreţia GH determină un nanism, în timp ce hipersecreţia induce, dimpotrivă, un gigantism hipofizar. După închiderea epifizelor oaselor lungi, hipersecreţia GH produce acromegalie, caracterizată prin deformare gradată ce rezultă din creşterea anormală a oaselor, în special a feţii, mîinilor şi picioarelor. Nanismul hipofizar reprezintă mai puţin de 10% dintre cazurile de nanism diagnosticate în copilărie. Diagnosticul trebuie să fie făcut precoce deoarece tratamentul cu GH este cu atît mai eficient cu cît vîrsta pacientului este mai mică. În mod normal diagnosticul nu poate fi pus prin dozarea valorii bazale a GH seric, deoarece valorile scăzute nu-s semnificative; este necesară recurgerea la teste de încărcare. Diagnosticul hiperpituitarismului prin mijloace clinice este, de asemenea, confirmat prin determinarea GH seric, de obicei foarte crescut.

Deficitul de GH poate fi detectat prin hipoglicemie indusă cu insulină, perfuzie cu arginină, injectare de vasopresină sau prin administrare de L-dopa, glucagon şi propanolol (2,28). Stimulii cei mai puternici ai eliberării GH sînt hipoglicemia insulinică şi perfuzia de arginină. Acestea se pot asocia (28). Pentru ca eliberarea GH să fie evidentă, trebuie ca glucoza sangvină să scadă sub 50% din valoarea bazală.

Explorarea GH

— *Test combinat arginină + insulină* (28)

Se recoltează sînge la interval de 15 minute timp de 2 ore. După prima prelevare se perfuzează arginină timp de 30 minute (0,5 g/kg sau 40 g în total, maximum). În minutul 60 se administrează insulină i.v. (0,075—0,1 UI/kg). GH este dozat prin metoda RIA*. Valorile bazale sînt de: 0—8 ng/ml la adultul masculin; 0—30 ng/ml la femeia adultă; 0—10 ng/ml la copil.

— *Testul la insulină*

Pacientul este cîntărit înaintea testului și i se face o E.C.G. (ischemia miocardică este o contraindicație). Testul este contraindicat la bătrîni și la cei cu afecțiuni cerebrale.

Etapele testului propriu-zis:

— Dimineața, pe nemîncate, se recoltează 5 ml sînge;

— Se administrează insulină i.v. (doza depinde de afecțiunea suspectată: 0,1 UI/kg la hipopituitari, 0,3 UI/kg la acromegali). După injectarea insulinei se aspiră încă de 3 ori sînge în seringă și se reintroduce în venă;

— Se recoltează din nou cîte 5 ml sînge la 30, 45, 60 și 90 minute de la administrarea insulinei;

— Dacă pacientul nu manifestă semne evidente de hipoglicemie la 45 de minute, adică nu transpiră, doza de insulină poate fi repetată și recoltarea sîngelui reîncepută la intervalele menționate mai sus;

— La sfîrșitul probei, după priza de sînge din minutul 90, bolnavului i se dă să bea 20 g glucoză și să mănînce o gustare (mic dejun). Medicul trebuie să supravegheze administrarea glucozei.

— La toate momentele de recoltare a sîngelui pentru GH se dozează și glicemia.

Precauții:

— bolnavul trebuie supravegheat pe toată durata testului de către sora medicală;

---

* Principiul determinărilor radioimunologice (RIA). Într-un dozaj radioimunologic (RIA-radioimmuno assay) se face să reacționeze o cantitate necunoscută de antigen neradioactiv și o cantitate cunoscută de antigen marcat cu o cantitate constantă de anticorpi. În timpul incubării se formează un complex antigen anticorp a cărui radioactivitate este cu atît mai mică cu cît concentrația antigenului neradioactiv în eșantion este mai mare. Se poate separa antigenul complexat cu anticorpi, de antigenul liber fie adăugînd complexului antigen-anticorpi un al doilea anticorp (metoda anticorpilor dubli), fie adsorbind antigenul liber pe carbon activ sau pe o rășină (metoda de adsorbție). Cu ajutorul curbelor de etalonaj obținute prin determinări paralele realizate cu cantități definite se poate calcula concentrația efectivă de antigen.

— aceasta va avea la îndemînă dextroză 5% și 25%; la nevoie, cînd sudorația este severă și depășește 20 minute iar bolnavul își pierde cunoștința, se administrează dextroză și eventual 100 mg hidrocortizon i.v.

Criterii pentru hipoglicemie adecvată:

— bolnavul trebuie să transpire, iar glicemia să scadă sub 40 mg/100 ml;

— sudorația trebuie să se producă în primele 45 de minute; în caz contrar doza de insulină se repetă și testul se reîncepe.

Contraindicații: cardiopatia ischemică, epilepsia, panhipopituitarismul sever sigur.

Răspuns normal: valorile GH trebuie să depășească 20 ng/ml. Valori între 10 și 20 ng/ml trebuie considerate echivoce.

— *Testul la arginină*

Se perfuzează 30 g arginină în 100 ml apă distilată sterilă în timp de 30 minute (la copii 0,5 g/kg pînă la un total de 30 g).

Se recoltează sînge din 30 în 30 minute timp de 2 ore.

În mod normal GH crește cu cel puțin 7 ng. Valorile GH după stimularea cu arginină sînt mai mari la femeie decît la bărbat. Aceste valori pot depăși de 3 ori valorile bazale la bărbat și de peste 10 ori pe cele ale femeii. Administrarea de 2,5 mg stilbestrol de două ori pe zi timp de 2 zile înaintea testului poate duce la obținerea de rezultate pozitive (răspuns) la bărbații cu răspuns negativ.

— *Testul la glucagon*

— Se recoltează 5 ml sînge pentru determinarea GH.

— Se administrează subcutanat 1 mg glucagon (1,5 mg cînd pacientul cîntărește peste 90 kg).

— Se recoltează din nou cîte 5 ml sînge pentru determinarea GH la 60, 90, 120, 150 și 180 minute.

Uneori se notează grețuri sau vărsături spre sfîrșitul testului. Creșterea maximă a GH la subiectul de sex masculin este de 7 ng/ml iar la femei de 10 ng/ml. Uneori, subiecții normali nu au răspuns la GH, iar testul este nesigur la bolnavii cu diabet zaharat.

— *Testul la TRH* (vezi și pg. 13)

Irie și Tsushima (10) au arătat în 1972 că TRH este un stimul puternic al eliberării GH la numeroși acromegali.

— *Testul de toleranță la glucoză* (oTTG sau HGPO)

— Se administrează per os 100 g glucoză dizolvată în apă, după ce s-a recoltat sînge pentru determinarea bazală a GH.

— Se recoltează din nou sînge din 30 în 30 de minute, pînă în minutul 150.

La subiectul normal valorile scad sub 5 ng/ml. O insuficienţă de supresie sugerează o acromegalie sau gigantism dar poate fi observată şi în boli hepatice sau renale grave, la consumatorii de heroină sau la pacienţii trataţi cu levodopa.

— *Aprecierea indirectă a GH* : efectele asupra receptorilor

— Dozajul somatomedinelor : Este vorba de factori serici necesari acţiunii hormonului de creştere. Primul dintre aceştia fusese descris cu peste două decenii în urmă sub numele de factor de sulfatare. Actualmente se cunosc cel puţin trei asemenea fracţii, dintre care două, SMA şi C depind direct de secreţia hipofizară de GH şi a treia, NSILA („non supressible insulin like activity"), depinde atît de GH cît şi de insulină. Au fost propuse diverse metode. Cea mai veche şi cea mai importantă rămîne cercetarea biologică, în care se utilizează bazine de embrion de pui şi cartilagiu costal de şobolani tineri, iepuraşi sau purcei hipofizectomizaţi sau normali, pe nemîncate. Se măsoară incorporarea ^{35}S-sulfatului în condroitină sau a ^{3}H-thymidinei în ADN. Aceste dozaje sînt foarte complicate şi sînt lipsite de specificitate. Recent au fost puse la punct metode de dozare radioimunologică pentru somatomedinele A, B şi C (SM-A, SM-B şi SM-C) şi pentru NSILA-S (6, 8, 35, 47), metode de cercetare prin radioreceptor (RRA) (39) şi metode de legare proteică competitivă (37).

— Metabolismul glucidic : glicemia à jeun, oTTG.

— Metabolismul lipidic : lipidele circulante şi în special AGL.

— Metabolismul fosfocalcic : calciul şi fosforul plasmatic, eventual bilanţul calcic, hidroxiprolina sangvină şi/sau urinară (vezi capitolul „PARATIROIDA", pg. 100).

— Metabolismul hidro-ionic : ionograma sangvină şi urinară, măsurarea lichidelor extracelulare şi a masei sangvine.

Ansamblul organismului trebuie supus unei anchete sistematice clinice şi paraclinice datorită ubicuităţii activităţilor GH.

Prolactina (PRL)

Generalităţi

Prolactina este hormonul lactogenic a cărui acţiune principală este cea de a iniţia şi menţine lactaţia. Sinonime : hormon mamotrofic, lactogenic, luteotrofic (LTH). La mamifere activitatea luteotrofică a fost demonstrată la rozătoare dar nu şi la primate şi de aceea nu mai este inclusă în grupul gonadotropilor. Prezintă unele efecte metabolice si-

Scanned with OKEN Scanner

milare GH : produce retenţie azotată, de potasiu şi fosfaţi, hipercalciurie. Un oarecare număr de medicamente de uz curent pot cauza o creştere anormală a PRL : hormoni (TRH, estrogeni — contraceptivele orale), psihotrope (fenotiazine, derivaţi de piperazină, butirofenone, opiacee), antiemetice (metochlopramida, sulpirida), antihipertensive (alfametildopa, rezerpina), opiacee endogene (endorfine), în timp ce alfa-dopa şi 2-alfa-Br-ergocriptona o suprimă. Insuficienţa renală se asociază frecvent cu creşteri ale valorilor sale plasmatice. PRL creşte în cursul stress-urilor psihice şi fizice. Prolactina a fost extrasă şi purificată din hipofiza unui mare număr de specii, iar la ovine a fost chiar determinată secvenţa în aminoacizi (206 acizi aminaţi comportînd o punte disulfurată internă).

Semnificaţie clinică

Deficitul de prolactină este obişnuit la bolnavii cu boli hipofizare. Hipogalactia sau agalactia este adesea primul semn al necrozei hipofizare postpartum (sindromul Sheehan). Boli hipotalamice şi leziuni ale tijei hipofizare pot determina hiperprolactinemie : tumori, granuloame, meningită.

Boli hipofizare însoţite de hiperprolactinemie : adenoame prolactinice, acromegalia, boala Cushing.

Alte stări însoţite de secreţie crescută de prolactină : tumori pulmonare (secreţie ectopică de hormon), hipotiroidie primară, afecţiuni ale peretelui toracic (traumatisme, intervenţii chirurgicale, herpes zoster), hiperparatiroidie.

În cursul nictemerului variaţiile sînt apropiate de cele ale ACTH : creşte la sfîrşitul nopţii şi spre dimineaţă, scade în cursul zilei şi ajunge la minimum la miezul nopţii.

În timpul ciclului menstrual valorile cele mai mari se întîlnesc în timpul fazei luteale. Creşte tranzitoriu în timpul oboselii fizice, a emoţiilor violente, anesteziei, intervenţiilor chirurgicale, coitului. O cauză de eroare posibilă în cercetarea unei hiperprolactinemii o reprezintă palparea sînilor puţin înaintea recoltării sîngelui. Stimularea tactilă a mameloanelor poate declanşa o secreţie reflexă de PRL (7).

Explorarea funcţiei PRL

— *Dozarea radioimunologică*

Valori normale : 15 ± 10 ng/ml dimineaţa pe nemîncate. De fapt valorile pot varia de la un laborator la altul cu cifre mergînd de la 5

la 40 ng/ml și de aceea în buletinul de analiză acest lucru trebuie menționat (44).

— *Determinarea biologică*

— inducere de secreție lactată pe culturi de țesut mamar de iepuroaică;

— creșterea în greutate a gușii de porumbel.

Nu-i lipsită de interes compararea rezultatelor dozării radioimunologice cu cele ale metodelor biologice.

— *Teste dinamice*

— Testul la TRH (creșterea prolactinei în orele ce urmează injecției i.v. a 100—400 μg de TRH);

— Testul la insulină se practică în același mod ca și în explorarea GH (vezi pg. 8).

Răspuns normal: prolactina crește, dar limita exactă a acestui răspuns la subiectul normal nu a fost încă bine definită;

— Testul la PTH (11);

— Studiul mecanismului de control: testul de frenare prin L-Dopa (normal prolactina diminuă în ora ce urmează prizei orale de 500 mg L-Dopa), testul de frenare cu nomifensină, testul de frenare prin încărcare hidrică, testele de stimulare la clorpromazină, sulpirid, domperidonă;

— Testul terapeutic la 2-brom-alfa-ergocriptină (vezi pg. 28): administrarea acestui drog inhibă secreția de prolactină.

Hormonul tireotrop * (TSH)

Generalități

TSH-ul este o glicoproteină cu greutate moleculară de aproximativ 26 600 și conține două subunități, TSH alfa și TSH beta. Principalul său efect este stimularea creșterii și funcției celulelor foliculare tiroidiene (captarea iodului, organificarea și eliberarea tiroxinei). TSH are și efecte extratiroidiene: crește lipoliza în țesutul adipos. Valorile TSH sînt constante în cursul nictemerului cu excepția unei ușoare creșteri matinale.

* Vezi și explorarea glandei tiroide (p. 40).

Semnificaţie clinică

Deficitul de TSH, secundar afecţiunilor hipofizare sau lipsei TRH, determină hipotiroidie. Se pare că funcţia TSH este printre ultimele ce se pierde în hipopituitarismul progresiv. Secreţia excesivă de TSH este rar documentată, fiind consecinţa unei tumori hipofizare (tireotrope) şi determinînd hipertiroidie.

Explorarea funcţiei TSH

Se poate face direct şi indirect (23).

— *Explorări directe*:

— Dozarea radioimunologică: valori normale 2—8 μu/ml ser.

— Testul la TRH (folosit pentru determinarea capacităţii tireotrope a antehipofizei şi verificarea integrităţii mecanismelor de reglare) (9).

Tehnică:

— se măsoară concentraţia serică bazală de TSH;

— injectare i.v. în cîteva secunde a 200 μg TRH; doza de TRH poate fi dublă sau administrată per os, această cale nesimplificînd însă lucrurile (41);

— 30 minute mai tîrziu se face un nou dozaj de TSH.

Interpretare: Cînd funcţia tiroidiană este normală, concentraţia TSH urcă semnificativ în raport cu valoarea bazală (test la TRH pozitiv). În hipotiroidia primară valoarea bazală este deja net superioară normalului, iar administrarea de TRH provoacă o nouă creştere semnificativă a TSH seric. În hipertiroidie şi oftalmopatia endocrină, administrarea TRH nu provoacă de obicei creşterea TSH seric (test la TRH negativ). În hipotiroidia secundară de origine hipofizară valoarea bazală a TSH este mică şi nu creşte după TRH în caz de lezare totală a hipofizei. În hipotiroidia secundară de origine hipotalamică valoarea bazală a TSH este mică, dar poate creşte după TRH (15).

— Testul de frenaj cu hormoni tiroidieni Werner (vezi pg. 65 „TIROIDA"): administrarea de T_3 permite cercetarea integrităţii mecanismului de control feed-back.

— *Explorări indirecte*:

— Studiul activităţii tiroidiene (vezi cp. „TIROIDA");

— Testul creşterii iodurilor plasmatice prin administrarea de perclorat de potasiu (22): Cînd TSH-ul circulant are valori fiziologice, proteoliza tireoglobulinei alimentează, prin desiodarea iodotirozinelor, reciclajul intern al iodului. Ionul ClO_4^- blochează această reutilizare făcînd ca iodura să părăsească glanda, deci să crească valoarea iodurilor

plasmatice. În absența TSH nu se mai produce proteoliza, reciclajul intern nu se mai produce, aportul de ClO_4^- nu va modifica ieșirea iodurilor și în consecință iodurile plasmatice nu se vor schimba.

În practică se măsoară ioduremia prin diluție izotopică (măsurarea radioactivității plasmatice și urinare și dozajul iodurilor urinare) după absorbția a 50 microcurie I^{131}.

Subiectul absoarbe 500 mg ClO_4K și a doua zi dimineața, fără o nouă absorbție de iod radioactiv, i se măsoară ioduremia (o trecere pe o rășină elimină compușii iodați organificați). La un subiect normal creșterea în valoare absolută este de cel puțin 0,1 micrograme la 100 ml, valoarea iodurilor plasmatice în stare bazală fiind în medie de $0,17 \pm \pm 0,07 \mu g/ml$.

Un răspuns anormal arată că activitatea tireotropă circulantă este redusă. Metoda nu reprezintă un test de stimulare dinamică a secreției de TSH, ci furnizează numai o privire asupra activității TSH circulante.

Hormonul corticotrop * — ACTH

Generalități

ACTH-ul este un polipeptid cu 39 acizi aminați dintre care porțiunea 1—23 deține întreaga activitate biologică. Greutatea moleculară este de 4.540. S-a descris și un polipeptid mult mai mare cu imunoreactivitate tip ACTH („big ACTH") în plasmă și țesutul hipofizar uman. Principalul efect fiziologic al ACTH este stimularea steroidogenezei și menținerea structurii celulare la nivelul corticosuprarenalei. ACTH crește sinteza cortizolului și androgenilor adrenali, în timp ce în cantități fiziologice are un efect redus asupra secreției de aldosteron. ACTH are și unele acțiuni proprii, extraadrenale: stimulează melanocitele, are efect lipolitic pe țesutul adipos. Secreția ACTH urmează un ritm circadian cu valorile plasmatice cele mai mari spre ora 6 dimineața. Această secreție este episodică și este puternic influențată de stress-uri.

Semnificație clinică

Deficitul de ACTH determină o insuficiență corticosuprarenală deosebită de cea primară prin lipsa pigmentației și păstrarea funcției mineralocorticoide. Deficitul poate fi primar hipofizar sau secundar unei

* Vezi și explorarea corticosuprarenalei (p. 155).

lezări hipotalamice, poate fi pur sau asociat lipsei altor hormoni hipofizari. S-a descris și un sindrom familial caracterizat prin lipsă de răspuns la ACTH.

Hipersecreția de ACTH determină hipercortizolism cu hiperplazie corticosuprarenală bilaterală (boala Cushing). Unii pacienți cu boală Cushing au adenoame hipofizare, deși numai 10% sînt suficient de mari pentru a determina o mărire a șeii turcești. După adrenalactomie bilaterală unele dintre aceste tumori cresc progresiv și se însoțesc de valori extrem de mari de ACTH și pigmentare intensă (sindrom Nelson).

Explorarea funcției corticotrope

— *Dozarea biologică* (21)

Se face pe șobolani hipofizectomizați, urmărindu-se creșterea corticosteronului după injectarea serului de cercetat.

Valori normale:

— Dimineața: 0,1—0,5 mU/100 ml;
— Seara: 0,1—0,15 mU/100 ml;
— Stress (chirurgical): 0,5—2 mU/100 ml.

— *Dozarea radioimunologică*

Valori normale:

— Dimineața: 0,4—0,9 mU/100 ml (48);
0,3—0,7 mU/100 ml (4);
Metodele actuale: 10—80 pg/ml (33), 10—120 pg/ml (20).

Pentru aprecierea valorilor plasmatice bazale ale ACTH este foarte important să se știe ora la care s-a făcut prelevarea și valoarea cortizolului.

Dozarea radioimunologică a ACTH nu se face actualmente decît în cîteva laboratoare din cauza dificultăților tehnice.

Actualmente este, de asemenea, posibilă dozarea cu ajutorul receptorilor specifici hormonali.

Hormonul lipotrop și melanotrop

Generalități

Studiile din ultimii ani privind MSH și LPH au schimbat o serie întreagă de date considerate ca definitiv demonstrate. Se cunoșteau două tipuri de MSH: beta-MSH-ul uman, polipeptid cu 22 acizi aminați, al cărui fragment 11—17 era identic cu secvența 4—10 a ACTH și

alfa -MSH a cărui structură reproduce secvența 1—13 a ACTH-ului. Alfa-MSH este o realitate și este caracteristic speciilor care posedă un lob intermediar individualizat. La om se găsește numai în situații particulare: viața fetală, sarcină.

Beta-MSH-ul s-a dovedit a nu fi decît un artefact și a „dispărut" în favoarea lipotrofinelor (beta și/sau gama-LPH). Beta-LPH are un lanț de 91 acizi aminați, iar secvența sa 37—58 reproduce exact la om secvența beta-MSH. Gama-LPH corespunde fragmentului 1—58 a beta-LPH. Se consideră azi că atît LPH cît și ACTH sînt probabil derivați ai unui precursor polipeptidic comun, „big-ACTH". Clivajul său enzimatic ar elibera pe de o parte ACTH, iar pe de alta beta-LPH, explicînd astfel prezența simultană a acestor două peptide în aceeași granulă de secreție și extraordinarul paralelism al secreției lor plasmatice. Și în tumori ce induc un sindrom de secreție ectopică de ACTH a fost pus în evidență un precursor comun pentru ACTH, LPH și endorfinele alfa și beta (27). Alfa-MSH are același precursor dar pare a nu exista, așa după cum s-a menționat deja, decît la speciile care posedă un lob intermediar funcțional bine individualizat. LPH au două acțiuni biologice esențiale: sînt lipolitice și melanostimulante. Pentru beta-LPH s-a descris și o acțiune hipocalcemiantă. Se consideră astăzi că liberarea LPH este comandată de MRH și MIH.

Semnificație clinică

În numeroase situații fiziologice și patologice, secreția LPH evoluează paralel cu cea a ACTH (16). Valoarea sa crește în boala Addison și după suprarenalectomie bilaterală. S-ar putea ca pigmentarea din sarcină (chloasma) și din hipertiroidie să fie datorate acțiunii LPH. A fost descris chiar și un sindrom de deficit izolat de ACTH și LPH (25).

Explorarea funcției LPH

Testele dinamice de explorare a LPH corespund celor ce se adresează secreției de ACTH. În probele acute administrarea de cortizol scade valorile serice ale LPH mai lent decît pe cele ale ACTH, probabil datorită semivieții diferite. La bolnavii sub dializă se constată o disociere între valorile concentrației LPH și ACTH. La aceștia ar exista o corelație pozitivă între valorile LPH, excesul de pigmentare cutanată și durata dializei.

Recent a fost pusă la punct o metodă specifică de dozare a beta-lipotropinei umane (12). Se notează un ritm circadian al hormonului.

Scanned with OKEN Scanner

La ora 9 valorile normale sînt cuprinse între 25—200 pg/ml. Nu se notează diferențe de sex. La ora 23 valorile sînt de 20—80 pg/ml. Pitresina și hipoglicemia determină o creștere paralelă a LPH și ACTH plasmatic, iar dexametazonul scade valoarea lor. Este interesant de notat că beta-LPH ar fi precursorul biosintetic al endorfinelor, substanțe endogene cu activitate biologică morfinomimetică, o nouă grupă de neuro-transmițători specifici ai unor sisteme neuronale ale creierului, cu rol reglator al diverselor funcții ale SNC.

Hormonii gonadotropi *

— Hormonul luteinizant (LH)

Generalități

LH este un hormon proteic specific ce-și exercită acțiunile caracteristice asupra țesutului gonadal masculin și feminin. Acțiunile LH asupra ovarului sînt multiple. Alături de FSH, determină dezvoltarea și maturarea foliculului și țesutului tecal, ca și secreția de estrogeni. Ruptura foliculului și eliberarea ovulului matur urmează unei creșteri abrupte a secreției LH. Ulterior prezența sa este necesară dezvoltării corpului luteic funcțional și producerii progesteronului. La bărbați acțiunea principală a LH este legată de producerea de testosteron, prin rolul său în menținerea și stimularea celulelor testiculare interstițiale (țesutul Leydig). De aici și denumirea sa de ICSH (interstițial cell stimulating hormone). Alături de FSH el este necesar pentru dezvoltarea și maturarea spermatozoizilor în tubii seminiferi. E posibil ca efectul pe epiteliul tubular să fie indirect, prin intermediul testosteronului.

Nivelul bazal al LH este secretat în armonie cu FSH atît la bărbat cît și la femeie într-un mod relativ uniform și caracteristic. Această producție uniformă este responsabilă de activarea secrețiilor gonadale endocrine care în mod normal merg mînă în mînă cu gametogeneza. La femeile cu ovulație normală se observă o creștere bruscă și de scurtă durată a LH înaintea rupturii foliculare. Această creștere este tranzitorie, nedepășind o zi, și este frecvent precedată și urmată de valori ceva mai mari față de cele bazale. Peak-ul LH precede cu 24—48 ore creșterea ovulatorie caracteristică a temperaturii bazale. Secreția bazală ulterioară a LH este responsabilă de dezvoltarea activității secretorii a corpusului luteic.

* Vezi și explorarea gonadică (p. 205 și 239).

U21.172

Scanned with OKEN Scanner

Semnificaţie clinică

La aproximativ 50% dintre copiii sub 10 ani nu se dozează activitatea LH ; restul au valori scăzute, între 3—6 mU/ml. După pubertate se observă o creştere uşoară, dar distinctă. La bărbat, valorile bazale rămîn mici şi constante (aproximativ 6 mU/ml) pînă în decada a 7-a, cînd se notează o creştere semnificativă. La femei, LH plasmatic, excluzînd creşterea preovulatorie, este, de asemenea, constant şi cu valori mici (aproximativ 9 mU/ml) în timpul perioadei fertile. Odată cu începutul menopauzei, valorile bazale urcă continuu şi ajung la valori de 3—6 ori mai mari faţă de primii ani. În amenoreea secundară insuficienţei ovariene, valorile plasmatice ale LH sînt crescute, în timp ce în amenoreea de cauză hipofizară aceste valori sînt scăzute. Creşterea (peek-ul) preovulatorie este complet ştearsă la femeile normale, ce folosesc contraceptive orale şi reapare în primul ciclu după întreruperea acestui tratament. Nu s-au observat modificări ale LH după foame, alimentaţie, exerciţiu fizic, hipoglicemie insulinică, arginină. Administrarea de testosteron sau estrogeni deprimă valorile LH în perioada de postmenopauză.

Explorarea funcţiei LH

— *Dozarea biologică* se bazează pe depleţia în acid ascorbic a ovarului de şobolancă (metoda Parlow).

— *Dozarea radioimunologică* este extrem de sensibilă şi specifică (36).

Valori normale în mU/ml ser : bărbaţi — sub 11 ; femei în perioada premenopauzică — sub 25 ; femei — nivelul preovulator — de peste 3 ori valorile bazale ; femei în postmenopauză — peste 25.

— Hormonul foliculostimulant (FSH)

Generalităţi

FSH este o glicoproteină cu greutate moleculară de aproximativ 30 000. Foliculul primar ovarian se dezvoltă pînă la stadiul vezicular plin de lichid sub acţiunea FSH. Acesta stimulează, de asemenea, proliferarea celulelor granuloasei, joacă un rol în biosinteza şi producerea estrogenilor. La bărbat FSH stimulează spermatogeneza şi dezvoltarea tubilor seminiferi.

Scanned with OKEN Scanner

Semnificație clinică

Valori crescute se observă în: menopauză (inclusiv cea precoce), agenezia ovariană, sindromul Klinefelter, insuficiența tubilor seminiferi la adult, andropauză. Valori scăzute se constată în: copilărie (înaintea pubertății), eunucoidismul hipogonadotropic, anorexia mintală, după administrarea de estrogeni, în neoplasmele suprarenaliene, ovariene sau testiculare secretoare de androgeni sau estrogeni.

Determinarea activității FSH

— *Dozarea biologică*

S-au propus multiple metode, folosind ca țintă terminală mărirea uterului, creșterea ovarului, cornificarea vaginală, creșterea veziculelor seminale. Creșterea greutății uterine la șobolanca sau șoricioaica imatură este criteriul cel mai des folosit în măsurarea efectului combinat al FSH și LH.

Valori normale: adult — 6—50 US/24 h; copil înainte de pubertate — sub 6 US/24 h; postmenopauză — peste 50 US/24 h.

— *Dozarea radioimunologică* (26)

Valori normale: bărbat — 4—25 mU/ml; femeie premenopauză — 4—30 mU/ml, postmenopauză — 40—250 mU/ml, peak-ul preovulator — de 2 ori valoarea bazală.

S-au observat modificări în cursul nictemerului: valori mai mari dimineața și mai scăzute seara.

— Explorări paraclinice în boli hipotalamo-hipofizare

Acromegalie și gigantism

Hipersecreția de GH poate precede cu mult timp mărirea șeii turcești. Există indicii că tulburarea primară a acestor bolnavi este la nivel hipotalamic, posibil o creștere a GRF. Semnele și simptomele acromegaliei pot fi datorate: secreției excesive de GH, expansiunii tumorii hipofizare înăuntrul și în afara șeii turcești, alterării altor funcții hipofizare.

— *Semne ale tumorii hipofizare*: cefalee, tulburări vizuale (modificări ale cîmpului vizual, edem papilar, atrofie optică, glaucom), modificări radiologice selare.

— *Semne asociate producerii exagerate de GH*: mărirea nasului, urechilor, eminențelor malare, mandibulei, rărirea dinților, proeminența arcadelor sprîncenare, mărirea mîinilor și picioarelor, îngroșarea pielii,

Scanned with OKEN Scanner

creşterea volumului lichidului extracelular, creşterea ţesutului conjunctiv în toate părţile organismului, creşterea masei musculare asociat cu starea de astenie musculară, modificări osteoarticulare (artrită acromegalică), cardiomegalie.

— *Excesul de GH* şi alterarea celorlalte funcţii endocrine determină modificări metabolice şi endocrine : creşterea MB, diabet zaharat (latent sau manifest), galactoree, hirsutism, ginecomastie.

Modificări radiologice :

— *Radiografii craniene*

Şaua turcească este de obicei mărită (96% dintre acromegali). Dorsumul selar este adesea rarefiat. Clinoidele anterioare şi posterioare pot fi demineralizate. Uneori şaua are un dublu contur, cel interior putînd fi normal sau uşor mărit. Acesta este semnul radiologic cel mai frecvent întîlnit. Pe imaginile postero-anterioare se pot constata depresiuni centrale sau laterale ale planşeului selar. Cînd există dubii asupra măririi şeii, iar această mărire este simetrică, se poate recurge la calcularea volumului selar (vezi p. 284). Radiografia de craniu poate, de asemenea, arăta îngroşarea bolţii, mărirea protuberaţiei occipitale externe, mărirea sinusului frontal, prognatismul, creşterea angulării mandibulare, distanţarea dinţilor.

— *Alte constatări radiologice*

Mîinile sînt mari iar ţesuturile moi hipertrofiate sînt vizibile pe radiografii. Spaţiile articulare sînt lărgite. Frecvent, se constată modificări osteoartritice. Falangele şi metacarpele pot fi îngroşate şi colţuroase în porţiunile terminale. Uneori, se notează o strîmtorare a corpului falangelor. Acest semn este mai frecvent întîlnit la picioare. Trecerea bruscă de la o tijă densă la o extremitate lărgită şi adesea osteoporotică este izbitoare. Se pot nota îngroşarea periostală şi exostoze la locul de inserţie a tendoanelor. Modificările picioarelor sînt similare celor notate la nivelul mîinilor. Formarea de os nou periostal este evidentă la nivelul corpilor vertebrali, în special în regiunea dorsală. Se notează o accentuare a cifozei dorsale şi o lordoză lombară compensatorie. Frecvent, se observă modificări artritice degenerative la nivelul coloanei. Adesea, se notează o umflare a coastelor la nivelul joncţiunii costocondrale. Mai pot fi studiate radiologic cardiomegalia, hepatomegalia, mărirea de volum a rinichilor.

S-au raportat cîteva tehnici radiologice ce pot uşura diagnosticul acromegaliei şi în acelaşi timp pot constitui un mijloc de urmărire a eficienţei tratamentului şi a evolutivităţii bolii :

Scanned with OKEN Scanner

— *măsurarea grosimii pielii* pe radiografia antebraţului (40) : la femeile normale grosimea este de 1,336±0,013 mm, în timp ce femeile acromegalice au limite de la 1,65 la 2,40 mm, cu o medie de 2,12 mm ;

— *determinarea grosimii ţesuturilor moi* la nivelul călcîiului măsurată ca distanţa cea mai scurtă între calcaneu şi suprafaţa plantară a pielii pe o radiografie laterală a piciorului (42): valorile normale sînt de 17,8±2,0 mm ; la acromegali valorile oscilează între 17—34 mm, cu o medie de 25,6 mm. Grosimea părţilor moi poate fi apreciată şi cu instrumente speciale (şublere pentru piele) ;

— *calcularea indexului sesamoid* (14) : diametrul cel mai mare în milimetri a osului sesamoid medial la nivelul primei articulaţii metacarpofalangiene este multiplicat prin diametrul aceluiaşi os măsurat perpendicular pe primul. La normali acest index este de 20. La bărbaţii acromegali valoarea medie este de 40, iar la femeile acromegale de 33. Nu se notează încălecări între valorile obţinute la acromegali şi subiecţii normali.

— *Pneumoencefalografia*

Această explorare este indicată la bolnavii cu modificări ale cîmpului vizual şi care vor necesita intervenţie chirurgicală, precum şi celor ce vor fi trimişi la roëntgenterapie. Cînd există modificări de cîmp vizual, pneumoencefalograma arată extensie supraselară a tumorii, putînd produce trunchierea şi deplasarea capătului anterior al ventriculului trei. Uneori aerul pătrunde în şaua turcească, în aşa-numitul sindrom de şa vidă („empty fossa syndrome"). La aceşti pacienţi tumora este necrozată parţial sau complet, iar acromegalia poate fi oprită în evoluţie. Tulburările vizuale pot totuşi progresa prin atragerea nervilor optici, a chiasmei sau tractusurilor optice în şa. Acest sindrom de şa vidă asociată cu defecte ale cîmpului vizual se poate observa după implant hipofizar, radioterapie sau spontan la pacienţii netrataţi.

Printre efectele neplăcute ale pneumoencefalografiei se notează cefaleea şi vărsăturile, tratabile, dealtfel, cu analgezice şi antiemetice de rutină.

— *Cîmpul vizual*

Defectele mici ale cîmpului vizual pot fi detectate numai cu ajutorul perimetriei. Folosirea mai multor culori poate indica o afectare a cîmpului pentru culoarea roşie ce precede pe cea pentru alb. Leziunea comună este o hemianopsie bitemporală rezultînd din compresiunea chiazmei. O tumoră mare poate afecta tractul optic şi să producă o hemianopsie homonimă. Cînd tumora are o extensie laterală, defectul cîmpului vizual poate fi asimetric sau să apară o paralizie de nerv oculomotor.

Scanned with OKEN Scanner

— *Explorări de laborator:*

1. Studiul GH (vezi p. 7)

La acromegali testul insulinic de stimulare se face cu 0,3 UI/kg i.v. Valorile de GH, deja crescute, sînt puțin influențate, indicînd o secreție autonomă sau maximală a acestuia. Uneori, totuși, se poate observa o creștere exagerată sau o descreștere paradoxală, indicînd că mai poate persista un control hipotalamic.

În cursul oTTG nivelul GH este puțin sau chiar deloc modificat. S-au notat totuși scăderi sau chiar creșteri paradoxale.

2. Factorul de sulfatare-somatomedină (vezi p. 10).

Acromegalii au concentrații mari în ser în timp ce la nanicii hipofizari lipsește. La nanicii hipofizari tratați cu GH, activitatea somatomedină crește în ser.

3. Fosfatul plasmatic (vezi și p. 116).

GH crește concentrația plasmatică de fosfați peste 3,5 mg/100 ml prin mărirea reabsorbției la nivelul tubului renal. Aproximativ 20% dintre acromegali prezintă hiperfosfatemie cu valori ce depășesc 4,7 mg/100 ml.

4. Calciul seric (vezi și p. 114).

Acesta poate fi uneori crescut. Scăderea sa după reducerea terapeutică a GH exclude o altă etiologie. În caz contrar se suspicionează un hiperparatiroidism.

5. Calciul urinar (vezi și p. 117).

GH are efect calciuric. Peste 50% dintre bolnavii cu acromegalie activă au valori ale calciuriei ce depășesc 300 mg/24 h la o dietă cuprinzînd mai puțin de 500 mg Ca pe zi. Această cifră se normalizează în urma succesului tratamentului acromegaliei.

6. Excreția de hidroxiprolină (vezi și p. 125).

Hidroxiprolina este unul dintre aminoacizii constituenți ai colagenului. Determinarea hidroxiprolinuriei poate fi făcută ușor după hidroliză cu acid hidrocloric concentrat. Excreția în urina de 24 h trebuie estimată după două zile de dietă care să nu conțină carne sau gelatină. Valorile normale, relativ constante, oscilează între 15—20 mg/24 h. Valori foarte crescute pot fi găsite în acromegalie. Tratamentul afecțiunii normalizează cifra hidroxiprolinuriei. Determinarea sa, alături de cea a GH, este folosită ca un criteriu de apreciere a activității (evolutivității) bolii.

7. Determinarea volumului plasmatic, globular, sangvin total, extracelular, prin metoda diluției izotopice. Aceste volume sînt cres-

Scanned with OKEN Scanner

cute în excesele de GH mai ales la bărbat. La femeia acromegală volumul globular şi volumul sangvin total sînt semnificativ inferioare volumelor corespondente la bolnavii de sex masculin (43).

Alte teste

Bolnavii cu acromegalie pot dezvolta un hipopituitarism parţial sau complet, înainte sau după tratament. Uneori apare un sindrom poliuro-polidipsic. De aceea, se indică a fi studiate funcţiile celorlalte glande endocrine (vezi capitolele respective). Mărirea M.B. reflectă mai curînd o creştere a cantităţii de GH decît de T_4. Se întîlnesc însă şi cazuri de asociere a acromegaliei cu guşa nodulară toxică. Diabetul zaharat se întîlneşte la circa un sfert dintre bolnavii acromegali. Uneori se asociază hiperparatiroidie şi adenoame insulare pancreatice. În contrast cu subiecţii normali, la care concentraţiile plasmatice ale catecolaminelor scad puternic la administrarea de bromocriptină (2,5 mg per os) sau LH-RH (100 μg i.v.), la bolnavii acromegali nu se constată scăderi ale dopaminei, norepinefrinei, epinefrinei (46).

Nanismul hipofizar

Tulburarea creşterii reprezintă manifestarea principală a deficitului de GH în copilărie. Întîrzierea creşterii începe să se manifeste din primul sau al doilea an de viaţă în cazurile cînd deficitul GH este prezent de la naştere. Greutatea şi lungimea sînt normale la naştere, dar creşterea liniară depăşeşte rar 2,5 cm pe an. Înălţimea acestor copii este invariabil sub 3 deviaţii standard faţă de medie (vezi tabelele antropometrice, p. 289) şi au o întîrziere semnificativă a dezvoltării scheletului (vezi vîrsta osoasă, p. 281). Uneori apare hipoglicemie spontană. Dacă deficitul de GH apare mai tîrziu în cursul copilăriei, curba de creştere normală prevăzută este întreruptă. De obicei, apar semne ale deficitului şi a altor tropi hipofizari (gonadotropi, TSH, ACTH). În deficitul GH pur vîrsta osoasă şi cea ponderală sînt întîrziate mai puţin decît vîrsta taliei. Cînd deficitul este pluritrop, vîrsta osoasă este mult mai afectată. Proporţiile corpului sînt normale pentru vîrsta cronologică. Există două tipuri congenitale de nanism GH. Tipul I, asociat cu hipoglicemie insulinică prelungită şi piele zbîrcită, se transmite în mod recesiv autosomal. Tipul II este insulino-rezistent, pielea nu este zbîrcită (încreţită), transmiterea se face dominant autosomal. Nanismul cîştigat poate fi datorat oricăreia dintre afecţiunile ce produc o insuficienţă hipofizară parţială sau totală (vezi p. 25). În 1967 Powel şi colab. (31) au descris un tip aparte de nanism hipofizar, prin „deprivare emoţională", la copiii lipsiţi de afecţiune maternă.

Scanned with OKEN Scanner

Laron și colab. (1968) (17) au descris un tip de nanism hipofizar cu valori serice crescute ale GH dozat radioimunologic. Valoarea GH crește și mai mult în urma hipoglicemiei insulinice sau a administrării de arginină. Acești copii au valori bazale scăzute ale activității somatomedinei (13) și aceasta nu crește la administrarea de GH în scop terapeutic. Răspunsul metabolic la GH exogen este, de asemenea, slab. În alte situații — cum este cazul pigmeilor africani — țesuturile periferice nu sînt receptive la GH. Valorile GH și ale somatomedinei (vezi p. 7) sînt normale. GH răspunde normal la hipoglicemie dar subiecții nu au răspuns metabolic la terapia cu GH.

Talia adultă a nanicilor hipofizari netratați oscilează între 100 și 140 cm. Mîinile și picioarele sînt adesea extrem de mici (acromicrie).

Șaua turcească este uneori mărită, în cazuri de tumori. În alte cazuri este adesea mică, dar nu se acordă mare importanță diagnostică acestui semn. Vîrsta dentară este întîrziată, mai puțin însă decît vîrsta osoasă. În cazurile cu etiologie tumorală apar modificări caracteristice ale sindromului tumoral: tulburări vizuale, afectarea cîmpului vizual (frecvent hemianopsie bitemporală), edem papilar, lărgirea suturilor craniene, lărgirea șeii. În caz de craniofaringiom apare aspectul caracteristic de calcificare supraselară.

Determinarea GH și explorările metabolice sînt edificatoare pentru diagnostic, ținîndu-se cont de considerațiile făcute mai înainte în legătură cu diversele forme clinice etio-patogenice. În general deficitul de GH determină tulburări metabolice ușor de recunoscut: fosforul și fosfataza alcalină serice sînt scăzute, iar colesterolul poate fi crescut. Excreția azotată urinară este mai mare decît la subiecții normali. Dozarea somatotropului în timpul testelor dinamice reprezintă elementul esențial pentru diagnostic (vezi p. 7). Metoda acceptată în prezent pentru diagnosticul deficitului de GH este studierea răspunsului maximal al acestuia la cel puțin doi stimuli de provocare standard: arginina, L-dopa, hipoglicemie insulinică (5) sau urmărirea concentrațiilor serice integrate ale GH (ICGH) timp de 24 ore (30).

În cazurile de dubiu, sau cînd nu se pot face teste dificile se poate face testul de retenție azotată. Acesta se bazează pe o acțiune metabolică mai pronunțată a GH la bolnavii cu deficit endogen decît la martorii cu funcția hipofizară intactă. Pacientul primește o dietă consistentă, aleasă de el însuși, pe timp de 10 zile. Primele 5 zile sînt folosite ca perioadă de control pentru aprecierea excreției azotate medii. În următoarele 5 zile se administrează zilnic GH i.m., cîte 2 mg/m² de suprafață corporală. Se calculează media excreției azotate din a 2-a pînă în a 5-a zi de tratament. Retenția azotată raportată procentual

la excreţia azotată medie din perioada de control este un test util pentru diferenţierea pacienţilor cu deficit de GH (32).

Deficitele TSH, ACTH, de gonadotropi, vor fi explorate prin testele specifice (vezi capitolele respective, p. 13, 14, 17).

Insuficienţa hipofizară a adultului

Cauzele insuficienţei hipofizare sînt multiple. Leziunea iniţială poate afecta direct hipofiza sau aceasta nu mai este modulată de către hipotalamus.

— *Boli hipofizare*: tumori (adenomul cromofob, adenomul prolactinic, adenomul somatotrop, adenomul mixt, craniofaringiomul, carcinomul hipofizar, carcinomul metastatic — în special mamar şi pulmonar); cauze vasculare şi sangvine (necroza post partum — sindromul Sheehan, alte hemoragii severe cu hipotensiune, arterioscleroza, hemoglobinopatii, angiopatia diabetică, arterite craniene, apoplexia hipofizară, malformaţii vasculare, anevrismul carotidei interne); infecţii (tuberculoza, micoze, luesul , moniliaza, piogenice, postmeningită); boli granulomatoase (sarcoidoza, boala Hand-Schüller-Christian, granulonul eosinofil); alte cauze (hemocromatoza); iatrogene (hipofizectomie chirurgicală, iradiere hipofizară, insuficienţă selectivă de TSH sau ACTH după terapie prelungită cu hormoni tiroidieni sau preparate cortizonice); traumatice (traumatisme craniene).

— *Boli hipotalamice*: tumori (meningiomul, ependimomul, pinealomul, craniofaringiomul, carcinomul metastatic); histiocitoze (în special boala Hand-Schüller-Christian); hemoragii, dezordini hipotalamice „funcţionale" (anorexia nervoasă, starvarea, sindroamele de malabsorbţie); idiopatice (deficit izolat de ADH — diabet insipid; deficit izolat de FSH-LH-RH — hipogonadism hipogonadotrop — cu defect olfactiv sau cu olfacţie normală; deficit izolat de CRH—hipocorticism central; deficit izolat de TRH—hipotiroidism hipotalamic, deficit izolat de GRH—nanism hipofizar).

Tablou clinic:

— *Deficitul de gonadotropi*: La copil insuficienţa izolată determină un status eunucoidal cu pubertate întîrziată. La bărbatul adult libidoul este redus, apare impotenţa, aspermie, diminuare de volum şi înmuiere a testiculelor, căderea părului pubian, axilar, facial, corporal. La femeie libidoul diminuă, apare amenoreea sau oligomenoreea, atrofie genitală, reducerea părului corporal, uneori diminuarea de volum a glandelor mamare. Simptomele de menopauză nu apar. La ambele sexe pielea are o finețe caracteristică, apar zbîrcituri excesive, în special la faţă.

— *Deficitul de GH*: La copil determină nanism și dezvoltare scheletală întîrziată. La adult nu determină tulburări majore clinice. Explică sensibilitatea la insulină și finețea tegumentelor. Viscerele sînt mici.

— *Deficitul de prolactină*: Insuficiența lactației sau chiar agalactia este adesea primul semn al necrozei hipofizare postpartum (sindromul Sheehan).

— *Deficitul de TSH*: La copil hipotiroidismul determină o întîrziere a creșterii. La adult tulburările sînt asemănătoare hipotiroidismului primar tiroidian, dar edematierea țesuturilor subcutanate este mai redusă. Oboseala, intoleranța la frig, uscăciunea pielii și prelungirea duratei reflexelor osteotendinoase sînt elemente caracteristice.

— *Deficitul de ACTH — LPH*: Manifestările de hipocorticism sînt insidioase. Apar: astenie, grețuri, vărsături, hipotensiune posturală, hipoglicemie, colaps și chiar comă. Pielea are o paloare caracteristică. Areolele mamare sînt decolorate. Pacienții se pigmentează mai puțin după expunere la soare.

Diagnosticul hipopituitarismului înseamnă demonstrarea clinică și paraclinică a deficitului hormonal și eventual a cauzei.

Semne paraclinice:

— Anemia este prezentă, dar mai puțin marcată decît ar sugera-o paloarea bolnavilor. Aceasta este normocitară, normocromă.

— Hiponatremia este obișnuită, fiind explicată de intoxicația cu apă și nu de pierderea sodiului.

— Diureza hidrică este redusă. Natriureza este normală.

— Toleranța la glucoză este crescută, cu curbă plată de hiperglicemie provocată.

— Măsurarea nivelului hormonilor hipofizari în sînge și eventual a eliminării urinare în 24 h, în condiții bazale sau de stimulare, este metoda cea mai bună de explorare a funcției hipofizare. Uneori nivelul bazal este păstrat, dar este afectată capacitatea de rezervă a hipofizei, decelabilă prin testele dinamice (vezi explorarea hormonilor hipofizari, p. 8, 11, 13, 15, 16, 18).

— Deficitul glandelor hipofizodependente (tiroidă, corticosuprarenală, gonadă) și răspunsul lor la administrarea de hormoni tropi este, de asemenea, caracteristic (vezi testul Querido, Thorn, la HCG, p. 63, 167, 213). Un bun indice de hipopituitarism este reprezentat de scăderea testosteronului plasmatic atît la bărbat cît și la femeie (34).

— O serie de explorări sînt făcute pentru cercetarea etiologiei. Radiografia selară poate evidenția un dublu planșeu, o lărgire, balonizare sau eroziune a clinoidelor posterioare. Calcificările în această zonă

Scanned with OKEN Scanner

pot fi datorate unui craniofaringiom sau unei meningite tuberculoase în antecedente. Examenul cîmpului vizual la roşu şi alb poate evidenţia o extensie extraselară a tumorii. Pneumoencefalografia este necesară în cazurile cu alterări ale cîmpului vizual, pentru a determina extinderea tumorii.

Sindromul hiperprolactinic

Hiperproducţia de prolactină cu galactoree consecutivă se însoţeşte de obicei de o lipsă a secreţiei gonadotrope, realizînd sindromul amenoree-galactoree la femeie sau galactoree-hipogonadism la bărbat. Uneori infertilitatea hiperprolactinică la femeie coexistă cu cicluri menstruale regulate şi ovulatorii. Alteori, hiperprolactinemia induce amenoree sau oligomenoree. La jumătate din numărul total cu această asociaţie se adaugă şi galactoree, de obicei ignorată de bolnavă şi descoperită la examenul medical corect. Hiperprolactinemia se însoţeşte uneori de hirsutism, acnee şi seboree. Insuficienţa luteinică cu diversele ei manifestări este bine demonstrată (45). La bărbaţi se notează pierderea libidoului, impotenţă, oligospermie.

O mare varietate de eponime (Argonz del Castillo, Chiari-Frommel, Forbes-Albright) s-a aplicat variatelor sindroame care asociază amenoreea şi galactoreea. Întrucît toate sînt însoţite de hiperprolactinemie şi se pot transforma unul în altul, folosirea acestor denumiri nu-şi are sensul.

Cauzele comune ale hiperprolactinemiei patologice:

— Medicamente cu acţiune centrală: phenothiazinele; unele antihistaminice; butirofenone; contraceptivele orale, estrogenii; opiaceele exogene şi endogene (endorfine); rezerpina; metildopa; haloperidolul; antidepresivele triciclice; sulpirida (Dogmatil); TRH.

— Afecţiuni ale hipotalamusului şi ale tijei hipofizare: tumori; granuloame; meningite; encefalite.

— Tumori hipofizare: adenomul cu celule prolactinice; adenomul somatotrop (acromegalie); adenomul corticotrop (boala Cushing).

— Secreţia ectopică de prolactină: tumori pulmonare.

— Hipotiroidismul primar.

— Afecţiuni ale peretelui toracic: traumatisme, intervenţii chirurgicale; herpes zoster toracică.

— Tumori secretoare de estrogeni, choriocarcinomul testicular.

— Insuficienţa renală.

— Cauze necunoscute (hiperprolactinemia „funcţională").

Explorări necesare :

— Dozarea prolactinei (vezi p. 11); în tipurile funcționale de galactoree creșterea prolactinei este moderată (12—25 ng/ml), în timp ce în formele tumorale valorile pot depăși 100 ng. În mod practic dozarea prolactinei se impune la femei în cazuri de infertilitate, amenoree, oligomenoree, cu sau fără galactoree anamnestică sau la explorare, iar la bărbați în cazuri de scădere a libidoului, impotență, oligospermie, galactoree.

— Anamneza atentă, în special în ce privește consumul de medicamente și eventual analiza sîngelui și urinei pentru decelarea acestora și a metaboliților lor.

— Explorarea funcției antehipofizare : GH și ACTH, sub probă dinamică la insulină (vezi p. 8, 15), LH, FSH, test la clomifen, test la LH—RH (vezi p. 18, 19, 214, 215).

— Explorarea funcției tiroidiene (vezi pg. 40).

— Explorarea funcției gonadice : dozarea progesteronului, testosteronului.

— Explorări radiologice : radiografii craniene și eventual tomografii ale șeii turcești (vezi pg. 284) ; pneumoencefalografia ; radiografii toracice.

— Examen oftalmologic : FO și CV.

— Testul terapeutic la 2-brom-alfa-ergocriptină, alcaloid din secară cornută ce inhibă secreția de prolactină (7,6 mg/zi timp de 5 zile, urmate de doze terapeutice de 2,5—5 mg/zi — 5—20 zile pe lună). Valorile serice ale prolactinei scad. Cresc valorile progesteronului.

— Teste dinamice pentru diferențierea hiperprolactinemiei organice de cea funcțională : teste de supresie (încărcare cu apă, L-DOPA, bromocriptină, nomifensină) ; teste de stimulare (clorpromazină, sulpirid — Dogmatil, TRH, PTH, Domperidonă). Dintre toate acestea numai nomifensina și domperidona ar permite această diferențiere. Ambele preparate nu ar afecta PRL decît în cazurile „funcționale" și ar rămîne fără efect în cele „tumorale" (7, 24).

Hormonul antidiuretic (ADH-vasopresină)

Generalități

ADH este un octopeptid ciclic cu o greutate moleculară de aproximativ 1 000. La om și alte mamifere este o arginin-vasopresină. La unele specii este o lizin-vazopresină, mai stabilă decît arginin-vazopresina.

Principala acțiune a ADH este cea de a produce o reabsorbție tubulară renală a apei. În doze farmacologice determină paloare, vasoconstricție coronariană, contracția musculaturii netede intestinale.

În fiecare zi, 70—100 litri de lichid izoosmotic cu plasma sînt filtrați prin glomerul. Din apa filtrată 85% este reabsorbită pasiv în tubul proximal odată cu reabsorbția activă a ionilor, în special sodiu și clor, fără ajutorul vasopresinei. ADH își exercită acțiunea sa antidiuretică în partea distală a nefronului, crescînd permeabilitatea osmotică a celulelor tubului distal și colector și controlînd reabsorbția restului apei. ADH este secretat la nivelul nucleului supraoptic din hipotalamus, migrează legat de o moleculă mai voluminoasă — neurofizina — de-a lungul axonilor tractusului supraoptic post hipofizar către lobul posterior al hipofizei, unde este stocat. De aici este liberat în urma unei creșteri a osmolalității sau a scăderii volumului plasmatic. Secreția are un ritm circadian, cu valori nocturne superioare celor diurne. Concentrația sangvină este de 1—3μ U/ml, iar eliminarea urinară nu depășește 20—25 mU/24 h.

Factori stimulatori ai secreției de ADH : stress-ul, emoțiile, durerea, căldura, unii agenți farmacologici (substanțele colinergice, morfina, barbituricele, nicotina, clorpropamida, clofibratul, tegretolul). Factori inhibitori ai secreției : frigul, etanolul, difenilhidantoina, adrenalina, atropina, anticolinergicele.

Semnificație clinică

Absența sau insuficiența de ADH ca și lipsa de răspuns a receptorului renal determină diabet insipid. Excesul de ADH sau hipervasopresinismul determină un sindrom caracterizat prin hiponatremie și pierdere renală de sare.

Explorarea funcției antidiuretice normale

— *Efectele ADH pe receptor* :

— aprecieri asupra urinei : cantitate, densitate (1005—1020) ; electroliturie, osmolalitate (290±10 mosm/l) ;

— aprecieri asupra sîngelui : concentrația plasmatică — hematocrit, protidemie, electrolitemie, osmolalitate (280±10 mosm/l).

Excreția apei libere ține cont de posibilitățile de concentrație și de diluție a urinilor în raport cu osmolalitatea plasmatică ; clearance-ul apei libere (C_{H_2O}) exprimă această excreție. Se știe că C_{H_2O} este ușor negativ la subiectul sănătos, normal hidratat.

$$C_{H,o} = V - Cosm$$

$$Cosm = V \times \frac{U\ osm}{P\ osm}$$

$$C_{H_2O} = V - V \times \frac{U\ osm}{P\ osm}$$

$$C_{H,o} = V\left(1 - \frac{U\ osm}{P\ osm}\right)$$

În care:

V — vol. urinar

U osm — osmolalitatea urinară

P osm — osmolalitatea plasmatică

C osm — clearance-ul osmolar

— *Valoarea funcțională a efectorului renal*

Se testează receptivitatea tubului renal prin compararea volumului și densității urinelor sau mai bine a clearance-ului apei libere, înainte și după injecția de ADH (5 U extract post hipofizar de exemplu). Tubul normal trebuie să concentreze urinele și să negativeze clearance-ul apei libere.

— *Dozajele de hormon antidiuretic*

Metode biologice: se bazează pe evaluarea eliminărilor urinare la șobolanul anesteziat cu etanol și injectat cu extract din materialul de cercetat. Valori plasmatice: 1—2 μU/ml; eliminarea urinară; 21,9±8,54 mUI/24 h.

Metodele radioimunologice sînt dificile, molecula ADH fiind slab antigenică. Din această cauză unii dozează radioimunologic neurofizina (18,19), ale cărei variații sînt paralele celor ale ADH-ului. Valori normale: în ser 0,1—1μU/ml; în urină 1,2—6,5 mU/h, în condiții de deshidratare și 0—0,35 mU/h, în condiții de încărcare cu apă.

S-au imaginat teste dinamice de explorare a ADH. Conte-Devolx și colab. (3) dozează radioimunologic activitatea ADH, permițînd estimări de cantități de hormon antidiuretic de ordinul a 0,8 pg/ml. Valoarea plasmatică a vasopresinei după o noapte fără ingestie hidrică se situează la o cifră de 14,3 pg/ml la normali. Injectarea i.v. a 1—2 mg de nicotină provoacă la subiectul normal o hipersecreție de vasopresină. Răspunsul este nul în caz de diabet insipid central și exagerat în sindromul Schwartz-Bartter.

Allevard și colab. (1), cu o metodă radioimunologică cu limită de detecție de 0,5 μU/ml (1,25 pg), găsesc la subiecții normali o eliminare pe 24 h de 30,58 ± 11,64 mU, fără diferență sensibilă la cele două sexe. În momentul maxim de eliminare a unei încărcări hidrice ADH-ul nu mai este decelabil. Sub restricție hidrică moderată (16 h) eliminarea de ADH crește moderat.

Scanned with OKEN Scanner

— *Studiul mecanismelor de control*

Răspunsul hipotalamo-hipofizar nu este judecat atît prin dozajele de ADH — dificil de realizat — cît mai ales în mod indirect, prin urmărirea variațiilor osmolalității urinare și plasmatice și a clearance-ului apei libere.

Testare la factori inhibitori: difenilhidantoină sau alcool i.v.

Testare la factori stimulanți: nicotină (Cates-Garrod).

Alte teste apreciază suplețea sistemului de reglare:

— încărcarea cu apă pură inhibă secreția ADH și pozitivează clearance-ul apei libere ;

— încărcarea în apă și sare, izotonică, nu modifică secreția ADH, C_{H_2O} rămînînd moderat negativ ;

— încărcarea cu sare prin injecție i.v. de ser sărat hipertonic (Carter-Robins) crescînd osmolalitatea plasmatică, stimulează brutal secreția de ADH și reduce diureza ;

— privarea de sare sau salidiureticele au efect invers ;

— restricția hidrică, proba setei, concentrează urinile și negativează C_{H_2O} crescînd valorile plasmatice ale ADH.

Diabetul insipid

Pacienții cu deficit de ADH prezintă o urină hipoosmolară în raport cu osmolalitatea plasmei. Această situație determină poliurie și, în condițiile normalității centrului setei, polidipsie. Aceste anomalii ale schimbului hidric sînt corectate de administrarea de ADH.

— *Etiologie*

— D.I. central: 1. Insuficiență de ADH :

— Leziuni hipotalamo-hipofizare : diabet insipid simptomatic — tumori (chiști, craniofaringiomul, gliome, tumori ale antehipofizei, metastaze, granuloame de acumulare — Hand-Schüller-Christian) ; boli inflamatorii (encefalite, meningite, procese granulomatoase — tuberculoză, lues, sarcoidoză, neurohipofizita limfocitară) ; distrucții degenerative — în particular vasculare ; traumatisme ; hipofizectomia terapeutică.

— Diabet insipid central ereditar.

— Diabet insipid „idiopatic" — etiologie necunoscută.

2. Leziune a osmoreceptorilor

— D. I. periferic : — ADH neeficient ;

— Diabet insipid nefrogenic, ereditar, ADH rezistent ;

— Diabet „insipid" nefrogen dobîndit : kaliopenii severe și prelungite, hipercalcemia.

— *Manifestări clinice*

Poliuria și polidipsia sînt manifestările esențiale ale bolii. Încercarea de a limita volumul de urină prin restricție lichidiană duce la sete intolerabilă și deshidratare. Volumul de urină este variabil, de obicei în jur de 5 l, dar poate atinge 20 l pe zi. Alte simptome sînt în directă legătură cu procesul cauzal al diabetului insipid.

— *Diagnostic*

Constatări sangvine și urinare

— Volumul urinar este peste 4 l în 24 h, cu o densitate sub 1005.

— Concentrația clorurii de Na este scăzută, deși eliminarea totală a acesteia în 24 h este normală.

— Urina este hipotonică, osmolalitatea sa nedepășind pe cea a plasmei, 300 mOsm/kg H_2O. Clearance-ul apei libere este de obicei pozitiv.

— Estimarea osmolalității plasmatice poate diferenția diabetul insipid de polidipsie. Testul se practică după 6—8 ore de deprivare lichidiană. Osmolalitatea plasmatică în D.I. este de 300 mOsm/kg H_2O sau mai mare, în timp ce în polidipsie este sub 295 mOsm/kg H_2O. Osmolalitatea plasmatică este întotdeauna mai mare decît osmolalitatea urinară în D.I. după 8 ore de deprivare lichidiană.

Teste pentru investigarea poliuriei și polidipsiei

— *Testul de deprivare lichidiană*

Principiu: Osmolalitatea plasmatică crește în timpul deprivării lichidiene. La normal, osmoreceptorii hipotalamici sînt stimulați și se eliberează ADH care va crește reabsorbția apei. Volumul urinar scade. Densitatea și osmolalitatea urinară cresc. În D.I., deoarece ADH este absent sau insuficient, apa continuă să se elimine ducînd la deshidratare și scădere în greutate.

Metodă:

— ora 7: mic dejun cu puține lichide.

— ora 7,30: Se golește vezica. Se măsoară densitatea și dacă este posibil osmolalitatea urinei. Pacientul se cîntărește la fiecare oră. Se recoltează sînge pentru: Hb, hematocrit, Na, Cl, K, proteine și cînd este posibil pentru osmolalitate. De la 7,30 se oprește ingestia de lichid. Bolnavul este supravegheat cu atenție. Se colectează urina în cît mai multe porțiuni posibile. Se notează volumul și densitatea. Cînd este posibil, se determină osmolalitatea. După 2—3 ore, sau cînd nu mai poate urina din jumătate în jumătate de oră, se măsoară numai eliminările orare.

Scanned with OKEN Scanner

— ora 10,30 : Se recoltează sînge pentru aceleași determinări ca mai sus. Se cîntărește bolnavul. Testul poate fi oprit, cel mai devreme, după 6 ore, dar poate dura 24 ore. Cînd bolnavul a pierdut 3—5% din greutatea corporală testul trebuie oprit prompt. Înaintea opririi testului se repetă colectarea de sînge iar pacientul este din nou cîntărit. Pentru a-l putea prelungi se poate administra un sedativ.

Interpretare :

Se poate considera, cu oarecare probabilitate, că este vorba de un D.I., cînd volumele urinare nu scad sau scad numai ușor în timpul testului, densitatea nu-i mai mare de 1008, osmolalitatea urinară nu crește peste 300 mOsm/kg H_2O și cînd pacientul pierde 3—5% din greutatea sa. Totuși, un pacient cu polidipsie, care la începutul testului este foarte puternic suprahidratat, poate excreta urină cu densitate mică o perioadă lungă de timp datorită apei reținute în organism.

— *Testul de deprivare lichidiană la copil*

Pacientul își golește vezica.

Ora 8,30 — mic dejun. Nu mai bea și nu mai mănîncă pînă la ora 15,30.

Ora 8,30 — 9,30 : Se colectează urină (U_1) timp de o oră și se determină osmolalitatea.

Ora 9 : sînge (S_1) pentru osmolalitate serică.

Ora 14,30 — 15,30 : colectare de urină (U_2) pentru osmolalitate.

Ora 15 : sînge (S_2) pentru osmolalitate serică.

Interpretare : Se calculează raporturile U^1/S_1 și U^2/S_2. Pacienții cu diabet insipid (hipotalamic sau nefrogenic) au raportul U^1/S^1 între 0,2 și 0,7 (medie 0,49), iar raportul U^2/S^2 între 0,2 și 1,0 (medie 0,61).

Există multiple alte variante ale testului de restricție hidrică.

— *Testul de perfuzie a unei soluții hiperosmolare* (ClNa)

Se interzice consumul de lichide între miezul nopții și ora 8,00 dimineața.

Ora 8,00 : Pacientul își golește vezica ; urina se aruncă. Din acest moment și pînă la terminarea testului, la ora 10,45, pacientul urinează din 15 în 15 minute. Se notează volumul fiecărui specimen de urină.

Între ora 8,00 și 9,00 pacientul bea cîte 20 ml apă pe kg/corp.

La ora 9,00, cu condiția ca bolnavul să aibă un flux urinar care să depășească 5 ml/min., se începe o perfuzie i.v. de soluție salină 3%, cîte 0,24 ml pe kg/corp ; perfuzia durează 45 minute.

Se compară ritmul maximal de eliminare urinară din perioada anterioară perfuziei cu ritmul maximal de după perfuzie.

Interpretare : La subiectul normal media eliminării urinare în primele 30 minute după oprirea perfuziei atinge în medie 40% din rit-

mul eliminării anterioare perfuziei. La pacienții cu diabet insipid sever volumele urinare postperfuzie nu scad și pot chiar crește. Un răspuns normal exclude diagnosticul de diabet insipid. Testul nu va fi practicat bolnavilor cu insuficiență cardiacă. Bolnavul trebuie instruit asupra necesității de a-și goli complet vezica. Dacă există probleme din acest punct de vedere se recomandă aplicarea unei sonde la începutul testului.

— *Testul la ADH*

Principiu: injectarea de lizin-vasopresină poate arăta dacă rinichiul reacționează normal la hormon.

Metodă:

— Ora 7,00 pacientul este hidratat: bea cîte 20 ml apă pe kg/corp.

— Ora 7,15 și ulterior își golește vezica urinară din sfert în sfert de oră și bea cantități echivalente de ceai. Se notează cantitatea, densitatea și cînd este posibil osmolalitatea fiecărui eșantion urinar.

— Ora 8,00: se injectează 1 UI lisin-vasopresină i.v. rapid. Se măsoară TA înainte și după injecția de vasopresină. Testul nu se practică la hipertensivi și coronarieni deoarece ADH poate produce o creștere de aproximativ 50 mmHg a TA.

Interpretare:

Dacă bolnavul nu reacționează printr-o scădere a eliminării renale și o creștere a densității, aceeași cantitate de lisin-vasopresină trebuie testată la un subiect normal. Dacă persoana normală reacționează, atunci bolnavul care nu a reacționat este considerat a avea un diabet insipid nefrogenic. Diabetul insipid central se caracterizează printr-o creștere mai mare a densității și osmolalității urinare la testul cu vasopresină decît la testul de deprivare lichidiană.

Clearance-ul apei libere este metoda cea mai bună pentru testarea vasopresinei. La bolnavii anterior tratați cu vasopresină sau extracte retrohipofizare, prezența anticorpilor antivasopresină poate anula rezultatele.

— *Testul la Pitresină-Depot*

Se injectează 5 U tanat de pitresină uleioasă i.m.

Atît la bolnavul cu D.I. cît și la polidipsic scade eliminarea și crește concentrația urinară. Bolnavul cu D.I. încetează de a mai bea. Polidipsicul continuă să bea, devine hiperhidratat, cîștigă în greutate, prezintă cefalee, grețuri, confuzie.

Metodă:

— Ora 19,00 injectare i.m. 5 U pitresină tanat.

La culcare se cîntărește bolnavul după ce-și golește vezica. Nu va mai bea și nu va mai mînca pînă la sfîrșitul testului.

Se colectează urina pînă la ora 7,00 dimineaţa şi i se măsoară volumul şi densitatea (eventual osmolalitatea).

În perioada 7,00—10,00 se colectează urina din oră în oră.

— La ora 10,00 bolnavul este cîntărit şi testul se termină.

Dacă greutatea totală a urinei eliminată după golirea vezicii la ora culcării şi sfîrşitul testului excede greutatea pierdută de bolnav, acesta a băut în timpul probei, iar rezultatele sînt anormale. Este necesară repetarea testului cu supraveghere mai atentă a bolnavului.

Variante ale testului:

— Ora 7,00: Cîntărirea bolnavului, măsurarea hematocritului şi eventual a osmolalităţii serice. Injectare i.m. de 5 U pitresină. Bolnavul bea şi mănîncă la discreţie. Se măsoară cantitatea de lichid ingerată, eliminarea urinară şi densitatea.

Greutatea se măsoară de 3 ori pe zi. Zilnic se determină osmolalitatea serică şi hematocritul. Bolnavul este urmărit timp de 3 zile.

O altă variantă a testului urmăreşte valorile CAMP urinar după administrare de ADH. În diabetul insipid nefrogen ADH-ul este incapabil să crească CAMP (vezi detalii privind dozarea CAMP, p. 125).

— *Testul la nicotină*

Principiu: Nicotina stimulează eliberarea ADH din sistemul hipotalamo-neurohipofizar (acţiune directă, nemediată de osmoreceptori).

Metodă:

— Ora 7,00: Golirea vezicii. Mic dejun.

— Între 7,00 şi 7,30 pacientul bea cîte 20 ml lichid pe kg greutate corporală. Cafeaua şi tutunul sînt interzise. Ulterior urinează din sfert în sfert de oră şi bea cantităţi echivalente de ceai. Se notează volumele şi densităţile la fiecare eşantion de urină.

Cînd eliminarea urinară devine constantă, spre ora 10,00, la începutul unei perioade de un sfert de oră, se injectează i.v.; la nefumători 1 mg nicotină bază (1 mg nicotină bază corespunde cu 2 mg salicilat de nicotină sau 3 mg de nicotină-tartrat acidă), iar la fumători o cantitate de 3 ori mai mare.

Interpretare: Testul poate diferenţia două tipuri de diabet insipid. Cînd pacientul nu reacţionează la nicotină trebuie să se considere că nu se formează ADH. Dacă bolnavul reacţionează la nicotină dar nu reacţionează la stimularea osmotică, se poate presupune o leziune a osmoreceptorilor. Pragul de stimulare pentru eliberarea ADH de către nicotină este foarte variabil.

Variante: În loc de injectarea nicotinei se poate practica testul făcîndu-l pe bolnav să fumeze 1—3 ţigări. Acest procedeu nu este aplicabil la copii.

Scanned with OKEN Scanner

— Clearance-ul apei libere :

Principiu : Volumul urinar poate fi divizat în două porțiuni ipotetice, una cu apă legată osmotic și alta cu apă liberă. Volumul urinar pe unitate de timp este suma clearance-ului osmolar și a clearance-ului apei libere ($V = Cosm + C_{H_2O}$). Acesta din urmă are valoare negativă în urina hipertonă și valoare pozitivă în urina hipotonă.

Clearance-ul osmolar se calculează după formula :

$$Cosm = V\frac{Uosm}{Posm}$$

$$C_{H_2O} = V\left(1 - \frac{Uosm/kg\ H_2O}{Posm/kg\ H_2O}\right)$$

în care :
V = eliminarea urinară pe minut
U osm = osmolalitatea urinară
P osm = osmolalitatea plasmatică

Depinzînd de osmolalitatea urinară și plasmatică, coeficientul va fi mai mare decît 1 sau mai mic decît 1, iar suma sau produsul vor fi negative sau pozitive. În general, un C_{H_2O} negativ indică că ADH este activ. Prin convenție, perioada de colectare pentru estimarea C_{H_2O} este adaptată eliminării urinare. Cînd aceasta este de 5 ml/min. urina se colectează la fiecare sfert de oră. Cînd eliminarea urinară este mai mică de 2 ml/min. se fac colectări orare. O estimare exactă a osmolalității este esențială, pentru calculul clearance-ului apei libere. Aceasta permite o calculare exactă a diurezei sau antidiurezei. Determinarea C_{H_2O} poate fi utilizată în testul de perfuzie hiperosmolală, testul la nicotină și în cel la ADH.

Cînd eliminarea urinară este mică, clearance-ul devine inexact datorită urinei reziduale inevitabile de 5—10 ml din vezică.

Metodă : Pacientul este hidratat în funcție de scopul explorării. Cînd s-a atins o eliminare urinară de 1—2 ml/min. aceasta se măsoară în două intervale, între orele 8—9 și 9—10 (determinarea volumului și osmolalității). La ora 9 se colectează sînge pentru determinarea osmolalității plasmatice. Se aplică formula de mai sus.

— *Teste terapeutice*

Tratamentele nu au valoare absolută decît dacă negativează clearance-ul apei libere. Chiar și o scădere considerabilă a acestuia poate determina o ameliorare netă a stării bolnavului. În toate testele tehnica este aceeași ca și proba de încărcare cu apă. Se dau medicamentele la începutul probei și se apreciază rezultatele imediate ale tratamentului. Principalele medicamente folosite sînt Clorotiazida, Clorpropramida (Diabinese), Clofibratul, Carbamazepina (Tegretol). Acestea pot fi date separat sau asociate. După ce s-a obținut asocierea și/sau posologia

cea mai bună se stabileşte un protocol de supraveghere (29). Principiul determinărilor rămîne acelaşi, urmărindu-se clearance-ul apei libere pe perioade determinate, care să acopere nictemerul. Trei eşantioane de urină în 24 ore par suficiente: 8-14; 14-23; 23-8. Plasma se recoltează numai dimineaţa, deoarece osmolalitatea sa variază puţin la un regim de ingestie hidrică liber.

Hipervasopresinismul—Sindromul de secreţie inadecvată de ADH (Schwartz—Bartter)

Excesul de ADH determină o creştere a apei totale şi a lichidelor extracelulare ale organismului. Acest fapt este demonstrat prin măsurarea spaţiului de difuziune a apei tritiate şi a bromului radioactiv şi reprezintă consecinţa logică a antidiurezei. Se constată o diminuare a Na plasmatic a cărui concentraţie este de ordinul a 120 mEq/l. Hiponatremia nu este corectată de aportul sodat chiar masiv. Contrar hiponatremiilor secundare excesului de excreţie, ea nu se însoţeşte nici de deshidratare, nici de hipotensiune arterială, nici de hiperazotemie. Dimpotrivă, ureea sangvină este în general scăzută (sub 0,20 g/l). Diminuarea protidemiei şi hematocritului lasă să se creadă că hiponatremia este diluţională.

Simptome clinice: greţuri, vărsături, tulburări de comportament, alterări ale reflexelor şi semn Babinski, paralizie bulbară, comă. Toate acestea sînt semne ale marii intoxicaţii hidrice. Modificări urinare: natriureză crescută în raport cu hiponatremia, osmolalitate urinară superioară osmolalităţii plasmatice.

Semnele biologice majore sînt reprezentate de: hiponatremia diluţională, hipernatriureză, ineficacitatea aportului sodat. Aceste semne se corijează prin restricţie hidrică severă sau prin medicamente ce provoacă o eliminare renală de apă: diureză osmotică prin manitol sau diureză mai mult hidrică decît sodată obţinută prin acid etacrinic sau furosemid.

Cauze:

— Excese de ADH autonome: tumori bronşice, pancreatice, gastroduodenale, sarcomatoase etc. Autonomia secreţiei este demonstrată de lipsa efectului inhibitor al alcoolului sau al difenilhidantoinei.

— Excese de ADH prin hiperstimulare hipovolemică (cardiacă, renală, suprarenală, hepatică, mixedematoasă). Această hipersecreţie este frenabilă prin alcool sau difenilhidantoină.

— Defect de frenare: leziuni toracice ce pot atinge voloreceptorii (pneumonie acută, tuberculoză severă, aspergiloame, respiraţie în pre-

siune pozitivă), leziuni pneumogastrice, atingeri ale sistemului nervos (hemoragii, tromboze vasculare, fracturi de craniu, tumori sau abces cerebral, meningite, localizări nervoase ale colagenozelor și porfiriilor). Unele droguri cresc ADH: morfina, barbituricele, clorpropamida.

BIBLIOGRAFIE

1. Allevard A. M., Geelen G., Sempore B., Zebidi A., Gharib C. : *Ann. Endocr.* (Paris), 1979, 40, 99.
2. Boyd A. E., Lebovitz H. E., Pfeiffer J. B.: *New Engl. J. Med.*, 1970, 283, 1425.
3. Conte—Devolx B., Rougon—Rapuzzi G., Millet Y.: *Ann. Endocr.* (Paris), 1977, 38, 61.
4. Demura H., West C. D., Nugent C. A., Nakagawa K., Tyler F.H. : *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1966, 26, 1297.
5. Frasier S. D.: *Pediatrics*, 1974, 53, 929.
6. Furlanetto R. W., Underwood L. E., Van Wyk J. J., D' Ercole A. J. : *J. Clin. Invest.*, 1977, 60, 648.
7. Gomez F., Reymond M. : *Méd. et Hyg.*, 1979, 37, 513.
8. Hall K., Brandt J., Enberg G., Fryklund I.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1979, 48,271
9. Hall R., Amos J., Garry R., Buxton R. L. : *Brit. Med. J.*, 1970, 2, 294.
10. Irie M., Tsushima T. : *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1972 ; 35, 97.
11. Isaac R., Merceron R. E., Caillens G., Raymond J. P., Ardaillou J. P. : *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1978, 47, 18.
12. Jeffcoate W. J., Rees H. L., Lowry P. J., Besser G. M. : *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1978, 47, 160.
13. Job J. C., Donnadieu M., Schimpff R. M. : *Rev. Prat.* (Paris), 1979, 29, 925.
14. Klinberg D. L., Young I. S., Kupperman H. S. : *Ann. Intern. Med.*, 1966, 64, 1075.
15. Knappe G., Seidel Ch. : *Medicamentum* — Berlin/RDA, 1978, 47, 11.
16. Krieger D. T., Liotta A. S., Suda T., Goodgold A., Condon E. : *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1979, 48, 566.
17. Laron Z., Pertzelan A., Karp M. : *Israel J. Méd. Sci.*, 1968, 4, 883.
18. Legros J. J., Franchimont P., Hendrick J. C. : *C. R. Soc. Biol.*, 1969, 163, 2773.
19. Legros J.J.: *Le dosage des neurophysines en médecine interne.* In: „Les neuro-hormones hypothalamiques." 41e Congres Français de Médecine, Paris, 1977, Masson-Paris-New-York-Barcelone-Milan, 1977.
20. Leicht E., Weinges Hombourg K. F. : *Organorama*, 1978, 3.
21. Lipscomb H. S., Nelson D. H. : *Endocrinology*, 1962, 71, 13.
22. Mornex R., Berthezene F. : *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1970, 31, 587.
23. Mornex R., Berthezene F., Bernier E. : *CML*, 1974, 50, 6—8, 473.

Scanned with OKEN Scanner

TIROIDA

Generalități

Gușa, sau mărirea de volum a tiroidei, a fost probabil cunoscută ca o boală umană de mii de ani. Totuși, de-abia în 1888 cretinismul și mixedemul au fost recunoscute ca o entitate clinică secundară deficitului tiroidian. În 1895 s-a constatat că iodul este prezent în extractul tiroidian iar în 1914 a fost izolată tiroxina. În 1952 a fost descoperită și triiodotironina. Cunoașterea datelor esențiale ale fiziologiei tiroidiene și ale transportului hormonilor tiroidieni este necesară alegerii și interpretării corecte a testelor paraclinice tiroidiene. Elementul crucial și cheia sintezei corespunzătoare a hormonilor tiroidieni este iodul. El a fost folosit în mod empiric, sub formă de alge marine, în tratamentul gușii, cu mii de ani înainte de utilizarea sa după baze științifice. Sursa primară de iod este alimentația. La un aport de aproximativ 200 μg iod rezultă un conținut plasmatic de aproximativ 0,5 μg/100 ml. Nevoile în iod ale tiroidei se situează între 75 μg și 150 μg pe zi. Acestea se calculează plecînd de la conținutul de iod al hormonilor tiroidieni : 100 μg L-Tiroxină, de exemplu, conține 62,5 μg de iod. Tiroida dispune de rezerve de iod ce se situează între 2—6 mg. Cînd aportul iodat scade sub valoarea minimă, rezervele de iod ale tiroidei diminuă și odată cu ele sinteza hormonală. Se produce o gușă prin carență iodată. Se consideră că aproximativ 200 milioane de oameni suferă de gușă endemică.

Biosinteza hormonilor tiroidieni se realizează în mai multe etape :

— Iodul anorganic ingerat odată cu alimentele și absorbit în circulație este transportat în mod selectiv și activ din plasmă în celula tiroidiană. Mecanismul de concentrație este activ și reușește să mențină un gradient de concentrație pentru iod (raport tiroidă/plasmă) suficient de mare. Procesul poate fi blocat cu perclorat (ClO_4^-), tiocianați (SCN^-) și 2,4-dinitrofenol.

Scanned with OKEN Scanner

— Iodul este ulterior oxidat în iod elementar (I_2), capabil să iodeze reziduurile tirosil ale tireoglobulinei pentru a forma precursorii hormonali inactivi, monoiodotirozina (MIT) și diiodotirozina (DIT). Etapa poate fi blocată prin tiouracili sau substanțe similare, cum ar fi metilmercarptoimidazolul. Acidul paraaminosalicilic, rezorcinolul, sulfamidele au acțiuni similare.

— Iodotirozinele suferă o condensare oxidativă. Reacțiile de cuplare a două molecule DIT pentru a forma tiroxina (T_4) și a unei molecule DIT cu o moleculă MIT pentru a forma triiodotironina (T_3) se petrec în interiorul moleculei de tiroglobulină. În tiroida subiectului sănătos iodul are următoarea distribuție în tiroglobulină: 17—28% ca MIT, 25—42% ca DIT, 35% ca T_4 și 5—8% ca T_3. În cazurile de erori înnăscute de metabolism se constată în exclusivitate sau în cantități mari MIT și DIT. În aceste afecțiuni reacția de cuplare este tulburată printr-un deficit enzimatic.

— T_4 și T_3 sînt stocate în tiroglobulină, principala iodoproteină a glandei tiroide, partea majoritară a coloidului folicular. Tiroida este unică printre glandele endocrine prin rezerva mare de hormoni și ritmul lent al turnoverului normal. Se previne astfel deficitul în hormoni circulanți chiar cînd sinteza este redusă pentru timp îndelungat. În mod normal se consideră că tiroida are o rezervă hormonală pentru aproximativ două luni, probabil ca o adaptare la aportul neregulat de iod în alimentație.

Se consideră că tireoglobulina este absentă în sîngele periferic. Studii imunochimice au demonstrat totuși prezența sa în plasmă la aproximativ 60% dintre indivizii normali. Concentrații crescute se întîlnesc în serul bolnavilor cu gușă netoxică sau la cei cu hipertiroidism. Cantități mari de tireoglobulină sînt eliberate din glandă în timpul manipulărilor chirurgicale sau a tiroiditelor de iradiație și — posibil — la bolnavii cu tiroidită subacută.

— T_3 și T_4 trebuie eliberate din interiorul tireoglobulinei. Acest proces este sub dependența unei proteaze și este controlat de TSH. Sînt, de asemeni, eliberate iodotirozine inactive ce sînt rapid deiodate cu ajutorul unei deiodaze și în mod normal nu apar în circulația periferică. Iodul astfel eliberat este reutilizat în sinteza hormonală. O tiroidă normală produce cu aproximație 80% T_4 și 20% T_3. Tiroida secretă zilnic aproximativ 60—80 μg T_4 și 7—12 μg T_3. În plus, 20—25% din T_3 este produsă prin deiodarea periferică a T_4. Astfel T_4 poate fi considerată ca un prehormon pentru T_3.

Încă în 1957 a fost sintetizată rT_3 (T_3 inversă) de către Roche și colab., a cărei structură chimică este 3,3', 5' triiodotironină (structura

T_3 este 3, 5, 3' triiodotironină iar T_4 este 3, 5, 3', 5' tetraiodotironină) (52). Alături de T_3 și T_4, rT_3 poate fi considerat ca fiind hormon tiroidian. Sîngele venos eferent tiroidian conține o concentrație mai importantă de T_3, T_4 și rT_3 decît cea a sîngelui arterial (44). rT_3 are aceleași afinități de fixare ca și T_3 dar este lipsită de multe din activitățile sale metabolice. De notat că rT_3 inhibă transformarea T_4 în T_3.

Hormonii tiroidieni în sînge

În sînge, hormonii tiroidieni sînt legați de proteinele transportoare. Aproximativ 99,95% din tiroxină este legată de aceste proteine. Circa 60% din T_4 este legată de TBG (thyroxine binding globulin), care este localizată între alfa 1 și alfa 2 globuline în electroforeză. 30% din T_4 este legată de TBPA (thyroxine binding prealbumin) și aproximativ 9,95% de TBA (thyroxine binding albumin). (Fig. 1). Numai aproximativ 0,05% sau 2,5—5,0 ng T_4/ml ser se află sub formă de tiroxină liberă (FT_4 — free thyroxine). Legarea T_3 pe proteinele transportoare este mai slabă, din cauza slabei afinități. Majoritatea T_3 este legată de TBG; restul este legată de TBA și TBPA. Concentrația T_3 libere (FT_3) este de 0,15% sau 0,2—0,4 ng T_3/100 ml ser. Interrelațiile dintre hormonii tiroidieni liberi și legați nu trebuie considerate ca un sistem static. Cînd fracția liberă este utilizată la periferie, proteinele transportoare eliberează hormon legat din marea rezervă hormonală, în funcție de nevoile țesuturilor periferice. O analiză a hormonilor tiroidieni în sînge va reflecta numai o valoare temporară și nu va indica ritmul circuitului metabolic al hormonului. Ritmul circuitului metabolic (turnover) al tiroxinei este estimat la aproximativ 80 μg/zi iar cel al triiodotironinei la circa 30—40 μg/zi. Întrucît secreția tiroidiană și decompoziția metabolică a T_4 sînt practic identice, sursa principală a T_3 este reprezentată de conversia periferică a T_4 în T_3. Dar desiodarea T_4 la periferie nu acționează numai în sensul exaltării

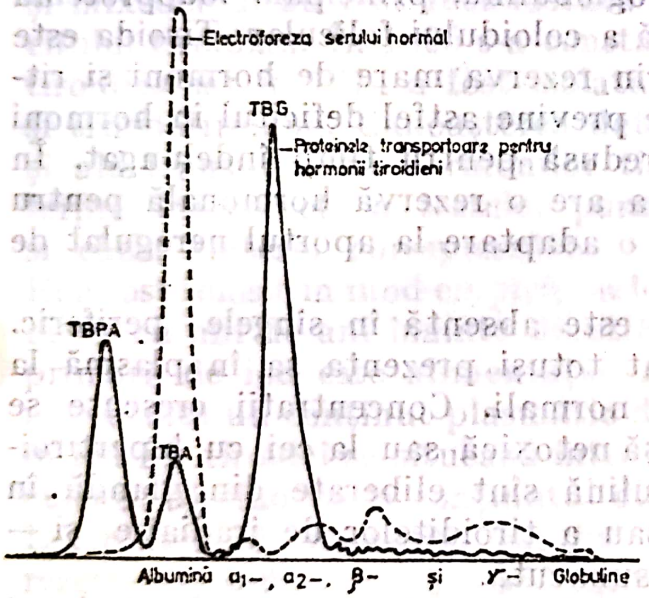


Fig. 1 Proteinele de transport pentru hormonii tiroidieni

activității metabolice prin sinteză de T_3, ci poate reduce această activitate prin transformarea T_4 în rT_3 inactivă. Acest metabolism poate comporta importante variații fiziologice după vîrstă, starea de nutriție (mai ales conținutul în hidrați de carbon a regimului), exercițiul muscular și variații patologice de la hipertiroidie pînă la boli subacute sau cronice severe și malnutriții. Aceste variații de conversiune a T_4 în T_3 sau rT_3 sînt martorul unui proces de adaptare rapid, adaptările mai lente fiind consecința mecanismelor clasice de retrocontrol hipotalamo-hipofizar (44). O transformare preferențială a T_3 în rT_3 s-a notat și după substanțe iodate folosite ca medii de contrast (71). rT_3 are un ritm de producere și o rată a clearance-ului metabolic crescută la hipertiroidieni și scăzută la hipotiroidieni (57). Semiviața biologică a T_4 este de aproximativ 190 ore iar cea a T_3 nunai de 19 ore. Deși concentrația hormonilor liberi, responsabili de efectele fiziologice, arată că FT_3 reprezintă doar 1/10 din FT_4, activitatea hormonală a T_3 și T_4 este asemănătoare, ținînd cont de semiviața biologică de 10 ori mai scurtă a T_3. Aceasta înseamnă că părțile libere ale T_3 și T_4 sînt responsabile fiecare de 50% din activitatea metabolică a hormonilor tiroidieni. rT_3 nu are efect pe activitatea celulelor tireotrope.

Metaboliții hormonilor tiroidieni sînt eliminați prin rinichi, vezicula biliară și intestin. O parte din iod reintră în pool-ul iodului organic, completînd ciclul iodului descris.

Reglarea funcției tiroidiene (vezi și pg. 12 „HIPOFIZA" — TSH)

TRH, neurosecretat cu structură tripeptidică, este sintetizat în regiunea tireotropă a hipotalamusului și pe calea sistemului port ajunge la adenohipofiză unde controlează sinteza și eliberarea TSH. Acesta din urmă intervine în toate etapele sintezei hormonale. Factorii de control ai sistemului reglator sînt reprezentați de concentrațiile FT_4 și FT_3 din ser. Ambii hormoni induc formarea unei proteine inhibitorii în adenohipofiză, care împiedică sinteza și eliberarea TSH. Celulele tireotrope ale adenohipofizei au receptori atît pentru T_3 cît și pentru T_4. TSH-ul inhibat prin creșterea valorilor T_3 și T_4 în sîngele circulant, nu poate fi stimulat chiar dacă se administrează doze mari de TRH. Mecanismul de feed-back negativ răspunde cu o creștere a eliberării TSH din adenohipofiză numai dacă concentrația hormonilor circulanți scade mai mult de 30%. De aceea, sînt necesare mai multe săptămîni pentru a se corecta deficitul. Din cauza semivieții biologice lungi a T_4, se pare că nu este necesară o creștere rapidă a hormonilor tiroidieni în sînge, îndeosebi, deoarece T_3, care este „metabolic" mai activă prin

semiviața biologică scurtă, poate fi produsă la periferie din T_4 prin deiodare. Integritatea mecanismului de reglare poate fi verificat prin: testul la TSH, testul de frenaj cu T_3, testul cu TRH (vezi pg. 63, 64,65).

Acțiunile hormonilor tiroidieni

Hormonii tiroidieni au o multitudine de efecte asupra metabolismelor și celor mai variate țesuturi. *Metabolismul caloric* este afectat în mod preferențial, hormonii tiroidieni provocînd un mare consum de oxigen și o deperdiție calorică. La homeoterme expunerea la frig provoacă o rapidă creștere a TSH și a hormonilor tiroidieni. *Metabolismul glucidelor* suferă multiple influențe atît prin efectele proprii ale T_3 și T_4 cît și prin potențializarea de către acestea a catecolaminelor și insulinei, cărora le stimulează metabolismele particulare. Astfel, hormonii tiroidieni cresc absorbția intestinală a glucozei și-i accelerează consumul periferic. În doze mici T_4 favorizează sinteza de glicogen hepatic și muscular. În doze mari hormonii tiroidieni sînt glicogenolitici. Dozele mici stimulează *sinteza proteică*, explicînd rolul important al tiroidei în creștere. Dozele suprafiziologice cresc catabolismul proteinelor. Acțiunea asupra *metabolismului lipidic* este foarte complexă, efectul de stimulare interesînd mai ales lipoliza și mai puțin lipogeneza, în special în ceea ce privește colesterolul. Hormonii tiroidieni cresc *diureza* prin mărirea filtrării glomerulare și diminuarea resorbției tubulare de apă. Exercită influențe pe echilibrul electroliților, metabolismul fosfocalcic, necesitățile în vitamine. Printre metabolismele interesate merită citat cel al hormonilor: unele enzime hepatice sînt activate, ceea ce accelerează catabolismul hepatic, în special pentru hormonii steroidieni. În prezența hormonului somatotrop, hormonii tiroidieni *activează cartilagiile de conjugare* și favorizează maturarea scheletului la nivelul nucleilor de osificare epifizară. Hormonii tiroidieni exercită un *efect stimulant pe diferite organe sau sisteme* fie prin propria lor acțiune, fie făcîndu-le mai sensibile față de activatorii lor hormonali specifici. Sînt astfel influențate sistemul cardiovascular, tractusul digestiv, aparatul muscular, sistemul nervos central, sistemul neuro-vegetativ.

Teste de explorare a funcției tiroidiene

Diversele teste funcționale tiroidiene apreciază fie nivelul hormonilor tiroidieni în sînge, fie răspunsul țesuturilor periferice. Alte teste se adresează direct tiroidei, studiind-o morfofuncțional; altele cercetează starea sistemului integrativ hipotalamo-hipofizo-tiroidian.

Scanned with OKEN Scanner

Toate testele funcționale tiroidiene își au limitele lor. Toate pot fi interferate de factori nelegați direct de tiroidă și pot fi grevate de erori ce țin atît de exploratorul uman cît și de metodologie. Fără îndoială, primul și cel mai bun test al funcției tiroidiene trebuie să rămînă un examen clinic corect. O cunoaștere a limitelor diverselor teste paraclinice va permite o mai bună selectare și aplicare a lor (27).

Factori ce afectează testele funcționale tiroidiene

În afara bolilor tiroidiene, diversele teste funcționale pot fi influențate de multipli factori:

— **Factori alimentari :**

Captarea iodului este influențată de conținutul local al alimentației, în particular de alimentele de origine marină și de sarea iodată. Este afectată în particular captarea I^{131}.

Unele alimente scad absorbția iodului la nivel intestinal: cele ce conțin soia, cele cu un conținut calcic crescut.

— **Medicamente :**

- Cele ce conțin iod mineral: în special infuziile expectorante;
- Compuși iodați organici, în special mediile de contrast și unele antiseptice intestinale;
- Produși care interferează cu sinteza tiroxinei: fie prin blocarea captării (tiocianat, perclorat, nitrat), fie prin împiedicarea încorporării iodului în tirozină (sulfonil-ureicele, acidul p-aminosalicilic, litiul etc.);
- Produși care afectează capacitatea de legare proteică a tiroxinei: estrogeni, androgeni, steroizi suprarenali, difenilhidantoina, salicilații.

Redăm lista produselor farmaceutice ce conțin iod sub formă minerală sau organică incluse în nomenclatorul editat de M.S. — Direcția farmaceutică și a aparaturii medicale (1976):

- Produse farmaceutice fabricate în țară: acid iopanoic, asmofug, asmofug cu efedrină, cifoform, iodură de potasiu, iozinol, mexaform, odinart, odiston, pobilan, razebil, septosol, soiodin, tiroidă, tiroton;
- Produse farmaceutice importante: flaxedil, joduron U—S, lipiodol, lipiodol ultrafluid, mexaform P.

— **Erori în colectarea sîngelui :**

Valorile PBI pot fi falsificate prin folosirea iodului sau antisepticelor conținînd iod pentru dezinfecția pielii. Hemostaza produce o concentrare a proteinelor plasmatice. Seringa poate fi contaminată cu iod sau mercur.

Scanned with OKEN Scanner

— **Boli netiroidiene :**

Boli care afectează capacitatea de legare a tiroxinei : sindromul nefrotic, bolile cronice debilitante, bolile hepatice, tulburări intestinale (determină o scădere a reabsorbției tiroxinei secretată în bilă și induc un deficit iodat), creșterea sau descreșterea familială a TBG, porfiria (determină, din motive necunoscute, o creștere a PBI).

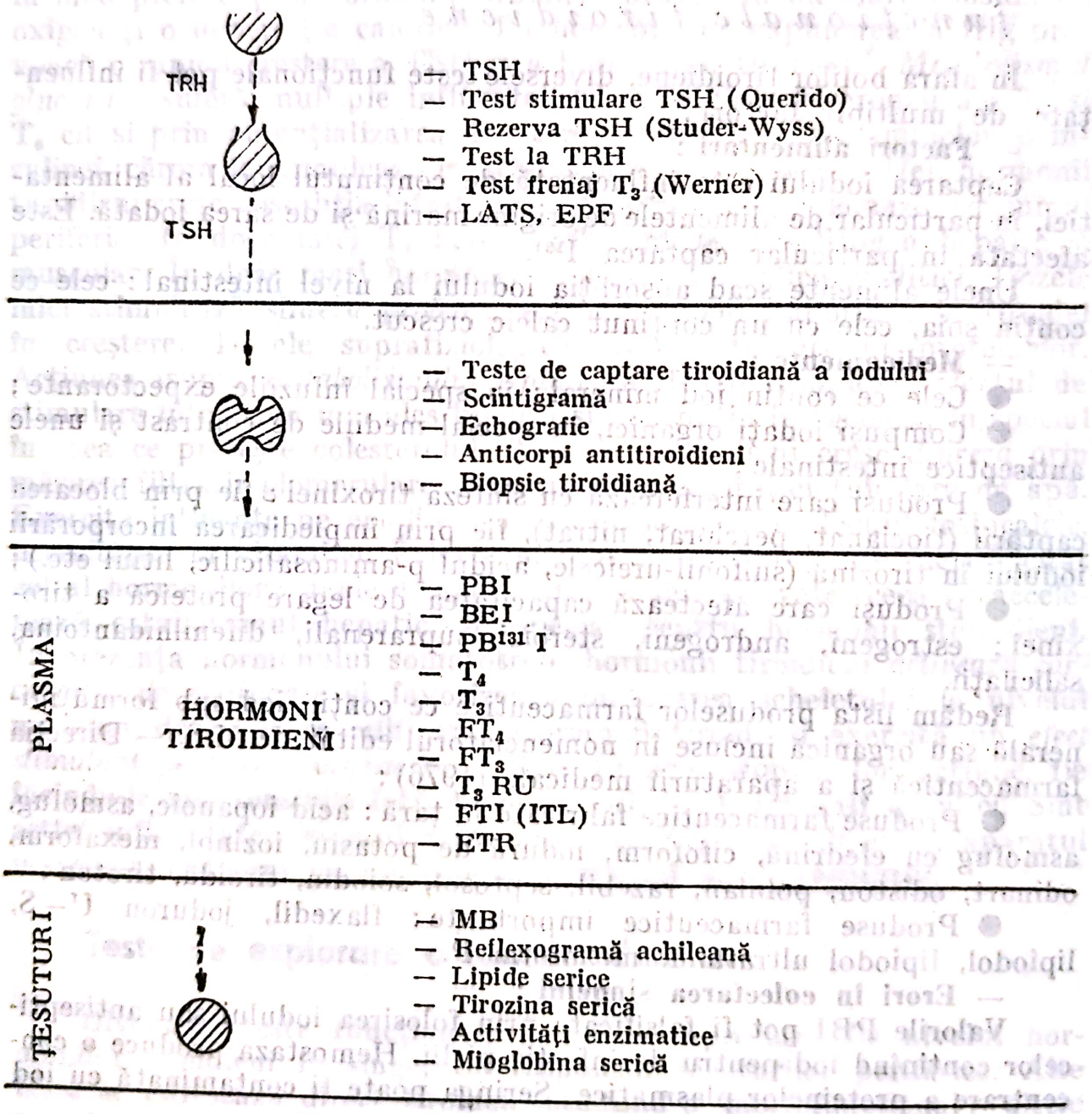


Fig. 2 — Teste de explorare tiroidiană

Teste tiroidiene

1. Teste de captare tiroidiană a iodului

Izotopi folosiţi :

— I^{131} — este un puternic gama emiţător ;
— perioada de înjumătăţire : 8 zile ;
— I^{132} — perioada de înjumătăţire : 2—3 ore ;
— Mai rar se folosesc I^{125} şi I^{123} ;
— Technetium — 99^{m} (^{99m}Tc) — perioada de înjumătăţire : 6 ore.

Doza de I^{131} administrată (aceasta poate varia de la un laborator la altul) : 10 μCi — cînd se măsoară numai captarea ; 50 μCi cînd se practică şi scintigrama.

I^{131} poate fi administrat i.v. sau per os, dimineaţa pe nemîncate. Captarea tiroidiană se măsoară la 2 şi 24 ore (uneori şi la 48 ore). Captarea la 2 ore este modificată îndeosebi în hipertiroidie, în timp ce captarea tardivă (la 24—48 ore) poate fi normală. Separarea netă între hipotiroidieni şi eutiroidieni se face prin valoarea captării tardive. Valorile normale variază de la o regiune geografică la alta, fiind invers proporţionale cu aportul iodat în dieta populaţiei.

Metodele care măsoară numai aviditatea tiroidiană de iod, dar nu şi secreţia de hormon radioactiv, nu au valoare diagnostică semnificativă. De aceea, pe lîngă aprecierea procentului de I^{131} captat în tiroidă se fac şi recoltări de sînge pentru determinarea $PB^{131}I$. Serul este separat pe răşini schimbătoare de ioni în iod anorganic şi iod radioactiv legat de proteine ($PB^{131}I$) (vezi pg. 50). Ritmul de conversiune a iodului anorganic în radioiod organic legat este calculat pe o bază procentuală („ritm de conversiune“).

Curbele de captare au aspecte caracteristice pentru variate stări funcţionale ale tiroidei (Fig. 3). La eutiroidieni acumularea iodului radioactiv este lentă. Aviditatea pentru iod a tiroidei este crescută în zonele de deficit iodat. Turnoverul este rapid şi mare la hipertiroidieni, pe cînd la hipotiroidieni este scăzut şi lent. Informaţiile obţinute privesc aspectul dinamic şi calitativ dar nu şi cantitativ al turnoverului iodului. Testul trebuie combinat cu determinarea in vitro a hormonilor tiroidieni. Un dezavantaj al metodei este reprezentat de expunerea la o iradiere relativ mare. Cu o doză trasoare de 50μCi ^{131}I doza de iradiere a glandei tiroide a unui adult este de aproximativ 100 rad., iar la copil, cu o doză de 0,5—1,0 μCi ^{131}I/kilo corp, această iradiere este mult mai mare (pînă la 500 rad.). Perioada lungă de examinare este un alt dezavantaj.

Nenumărate medicamente sau alimente conţinînd iod (vezi pg. 45) pot duce la interpretări eronate, determinînd captări scăzute de radic-

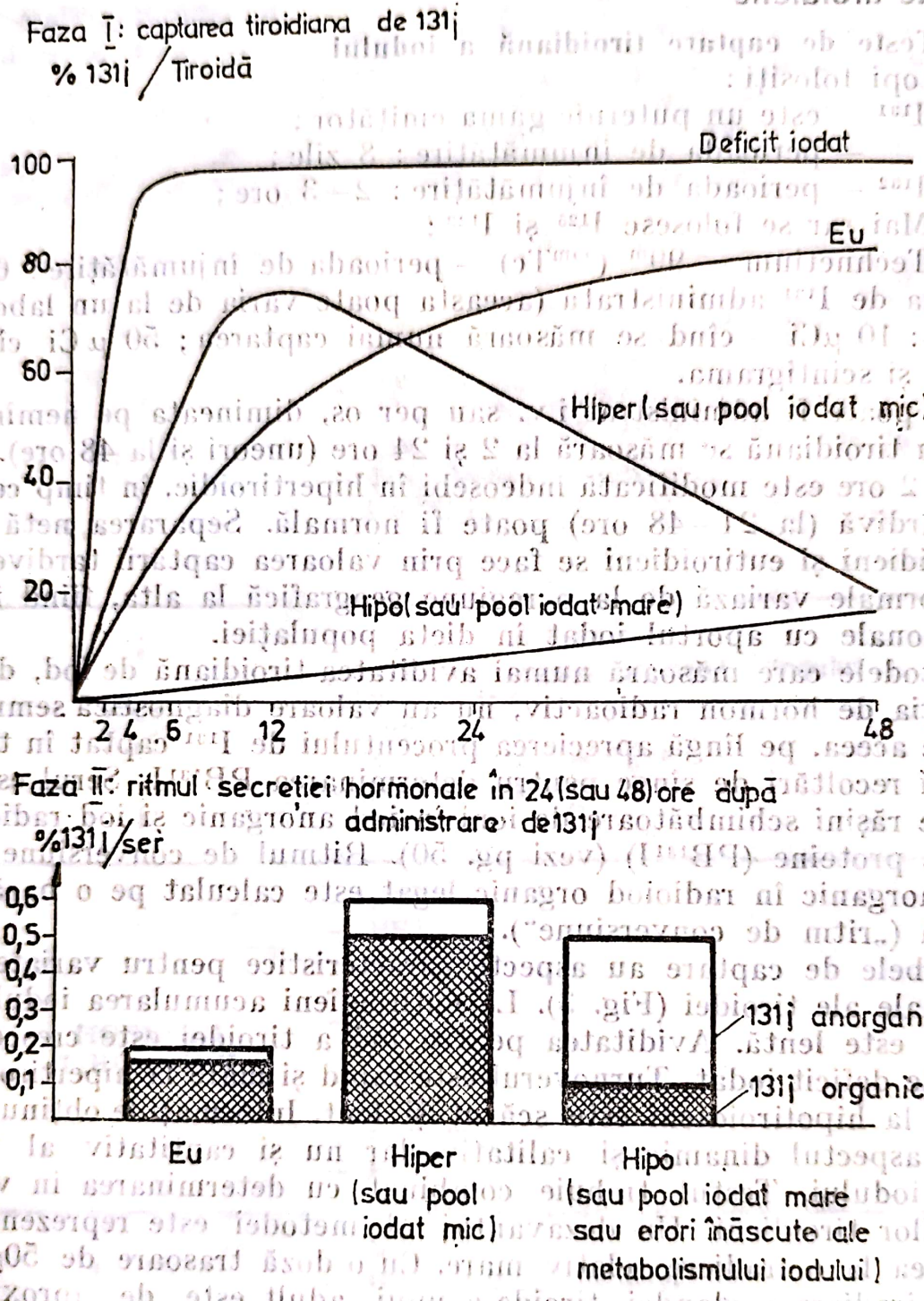


Fig. 3 Curbe de radioiodocaptare și ritmul secreției hormonale

iod : iodura de potasiu, compuși organici de iod și practic toate mediile de contrast iodate. Unii dintre acești compuși au perioada de înjumătățire în organism de luni sau ani. Antitiroidienele de tip thionamidă

deprimă captarea inhibînd încorporarea iodului în tireoglobulină. După tratament prelungit captarea crește totuși din nou. Unele medicamente au un ușor efect antitiroidian: acidul paraaminosalicilic. Sulfamidele și corticosteroizii în doze foarte mari pot deprima captarea radioiodului, dar acest efect are rareori importanță clinică. Medicația hormonală tiroidiană scade captarea radioiodului suprimînd eliberarea de TSH. După tratament cu tiroxină sînt necesare 3—4 săptămîni de pauză pentru a se putea practica iodocaptarea. Datorită perioadei sale scurte de înjumătățire (1 zi) efectul triiodotironinei dispare mai rapid și o măsurare a captării poate fi efectuată la 5—7 zile după întreruperea sa. Pentru detalii a se vedea factorii ce afectează testele funcționale tiroidiene.

2. Teste de eliberare a hormonilor tiroidieni

— *Ritmul eliberării hormonilor tiroidieni* din glandă poate fi măsurat prin administrarea unei doze de radioiod, blocarea utilizării ulterioare a iodului printr-un antitiroidian și apoi cercetarea zilnică a radioactivității la nivelul glandei. Acest test nu este de rutină.

— *PBI seric* (*Protein-Bound Iodine*): Testul se bazează pe faptul că tiroxina, și în mai mică măsură triiodotironina sînt în mare parte legate de proteine și sînt precipitate împreună cu acestea (99,95% din T_4 este legată de proteine). Precipitatul este incinerat și iodul din reziduu este măsurat chimic. Estimarea PBI este anulată de administrarea de cantități mari de iod, în afară de cazul cînd serul este trecut sistematic printr-o coloană pentru îndepărtarea iodului anorganic. Unele medii de contrast conțin iod într-o formă care este legată de proteine; efectele unei colecistografii pot dura mai mult de 1 an. Medicamente din grupul salicilaților și hidantoinei (fenitoinei) concură cu tiroxina pentru ocuparea locusurilor pe TBP (thyroxine-binding protein) și produc o scădere a PBI. Nivelul TBP este crescut de estrogeni, de exemplu de pilulele contraceptive, sau în timpul sarcinii și scăzut de androgeni sau prin pierdere renală în sindromul nefrotic. Aceste alterări ale nivelului TBP afectează PBI fără a altera nivelul funcției tiroidiene, care depinde de concentrația hormonilor tiroidieni liberi. Cu o anamneză corectă privind consumul de medicamente, PBI rămîne încă un test util al funcției tiroidiene. PBI reflectă nivelul seric total de T_4, deoarece iodul circulant este sub formă de tiroxină, cu excepția a 1—2 μg/100 ml.

Metode de dozare:

— se precipită proteinele din eșantionul de ser prin acid tricloracetic sau o rășină;

— urmează calcinarea acidă sau alcalină a precipitatului și distilarea ;

— iodul izolat în acest fel catalizează decolorarea sulfatului de cerium de către acidul arsenios ; se înregistrează viteza acestei reacții și se citește rezultatul pe o curbă de etalonaj. Metoda poate fi automatizată și astfel standardizată. Valorile normale sînt de 4—8 μg/100 ml ser. Valorile cresc în hipertiroidie și scad în hipotiroidie.

— *BEI (Butanol-extractible Iodine)* : Diferă de PBI numai prin aceea că extracția cu butanol elimină multe forme de contaminare iodată. Totuși, compușii iodați organici, cum ar fi materialele de contrast iodate, sînt solubile în butanol și invalidează testul. Valorile normale sînt de 2,1—6,5 μg/100 ml.

— *$PB^{131}I$ ($Protein\text{-}Bound^{131}I$)* : Determinarea se face cuplată cu testul de captare tiroidiană a iodului (pg. 47).

^{131}I captat de către tiroidă este încorporat în marele rezerve intratiroidiene de iod organic. Din aceste rezerve radioiodul este eliberat în circulația sangvină într-un ritm de aproape 1% pe zi. ^{131}I poate fi detectat în sînge sub formă de T_3 și T_4 marcate care sînt în mare parte legate de proteinele specifice. Ele pot fi deci ușor precipitate cu un acid și măsurate ca $PB^{131}I$. Limitele normale sînt de 0,05—0,3% din doză pe litru de plasmă la 48—72 ore după doza trasoare. În hipotiroidism $PB^{131}I$ devine nemăsurabil. În hipertiroidism este de obicei peste 0,5%/litru. Toate medicamentele ce conțin iod care inhibă captarea radioiodului vor invalida de asemenea măsurarea $PB^{131}I$. O reducere a poolului hormonal intratiroidian (de exemplu după tiroidectomie sau după tratament cu radioiod) va produce un pasaj accelerat de ^{131}I prin glanda tiroidă. De aceea $PB^{131}I$ este adesea crescut în aceste circumstanțe, deși pacientul este eutiroidian.

— *Iodul tiroxinic (cromatografic)*
Iodul tiroxinic prin coloană : *$T_4I(C)$* :

Serul este eluat printr-o coloană schimbătoare de anioni în mai multe fracții de greutate moleculară diferită, care sînt apoi analizate din punct de vedere al conținutului în iod (de exemplu PBI). Deși se distinge iodul din T_4 de majoritatea contaminărilor iodate exogene, unele substanțe de contrast radiologic interferează cu testul. Se poate totuși diferența T_4I de MIT, DIT și alte iodoproteine endogene. Deoarece moleculele de T_4 conțin 65% din iod, valorile normale sînt de 65% din cele ale $T_4(D)$, adică 3,5—7,5 μg/100 ml.

— *Tiroxina serică* : $T_4(D)$ sau $T_4(CPB)$ (Murphy Pattee)
(Thyroxine by competitive Protein-binding) :

Tiroxina este extrasă dintr-un ml ser într-un solvent organic care este apoi evaporat la sec. Extractul uscat este reluat într-o soluție conținînd o cantitate determinată de TBG (thyroxine-binding globulin) și o cantitate cunoscută de T_4 marcată cu ^{125}I sau ^{131}I. După un timp standard de incubare T_4 marcată legată de TBG este separată de hormonul liber marcat printr-o rezină schimbătoare de ioni. Tiroxina din serul pacientului va disloca o oarecare cantitate din hormonul marcat de pe TBG. Cu cît sîngele va conține mai mult hormon, cu atît mai puțină T_4 marcată va fi legată de proteină. Nivelul exact al hormonului conținut în serul pacientului va fi citit pe o curbă standard (fig. 4) obținută din eșantioane calibrate. Valoarea medie este de 8μg/100 ml (cu limite de 5,5—11 μg). Metoda este foarte specifică și nu este influențată de nici un medicament sau mediu de contrast conținînd iod.

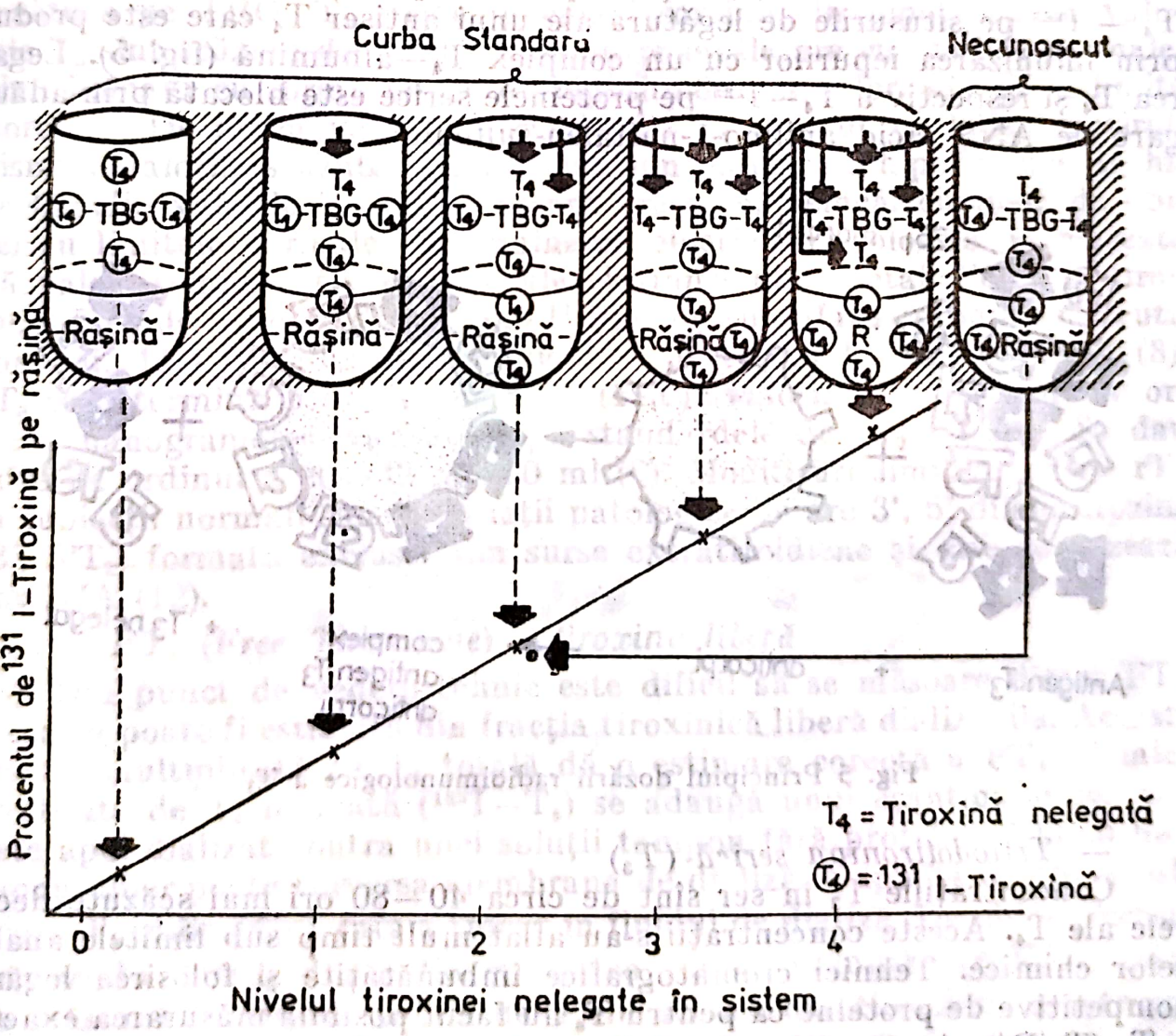


Fig. 4 Principiul determinării T_4 prin metoda legării competitive pe proteine

D-thyroxina, folosită uneori în tratamentul hipercolesterolemiilor, interferează cu măsurarea. Metoda determină T_4 totală (liberă plus legată). Erori pot apare în plus sau în minus în situații cînd proteinele transportoare serice sînt alterate. Valori mari, cu status eutiroidian, se găsesc în : sarcină, tratament cu estrogeni sau cu contraceptive orale, creșteri congenitale ale TBG, hepatită, porfirie. Valori mici, cu status eutiroidian, se întîlnesc în : hipoproteinemia sindromului nefrotic, deficiență congenitală de TBG, tratament cu diphenylhydantoină, salicilați.

— *T_4RIA test (T_4 determinată radioimunologic)*

Pe lîngă determinarea indirectă prin metoda competitivă, T_4 poate fi determinată și prin metoda radioimunologică, asemănătoare dozării RIA a T_3. Metoda folosește principiul competiției între T_4 serică și $T_4 - I^{125}$ pe situsurile de legătură ale unui antiser T_4 care este produs prin imunizarea iepurilor cu un complex T_4—albumină (fig. 5). Legarea T_4 și respectiv a $T_4 - I^{125}$ pe proteinele serice este blocată prin adăugare de ANS (acid anilino-1-naftalen-sulfonic).

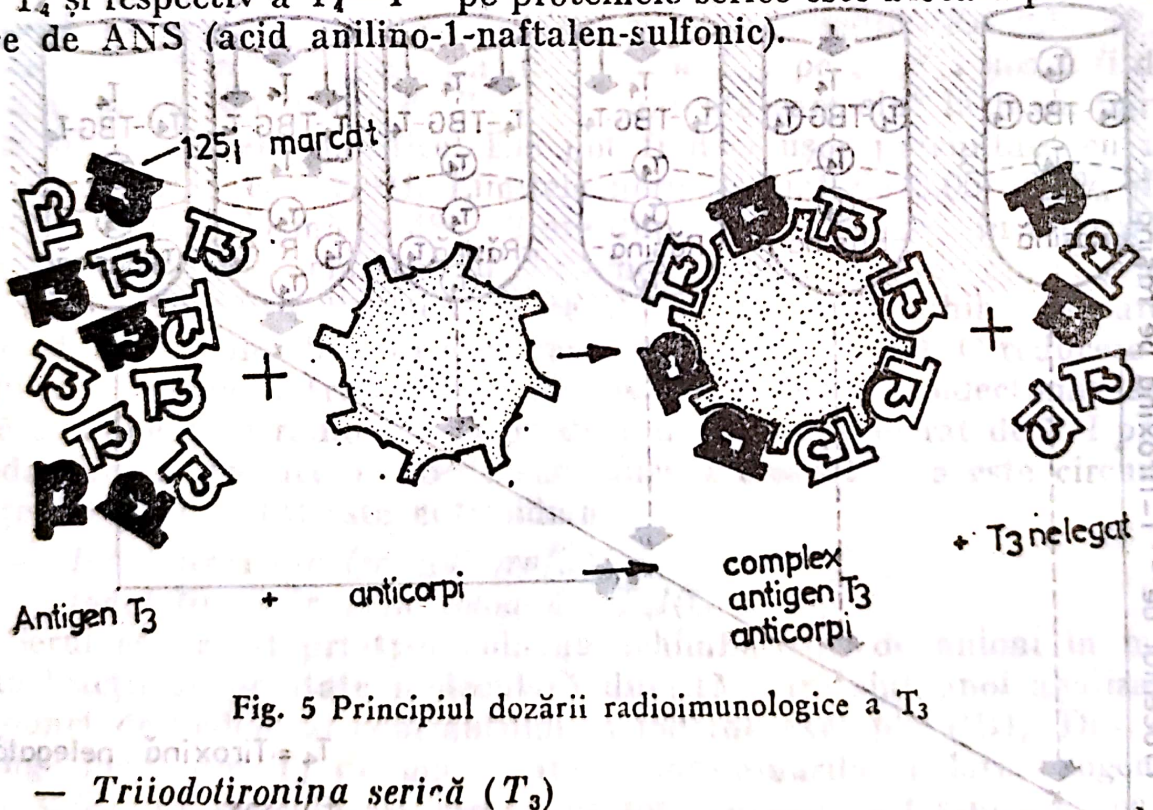


Fig. 5 Principiul dozării radioimunologice a T_3

— *Triiodotironina serică (T_3)*

Concentrațiile T_3 în ser sînt de circa 40—80 ori mai scăzute decît cele ale T_4. Aceste concentrații s-au aflat mult timp sub limitele analizelor chimice. Tehnici cromatografice îmbunătățite și folosirea legării competitive de proteine ca pentru T_4 au făcut posibilă măsurarea exactă a T_3 (T_3/D/). Aceste tehnici dificile au fost relativ recent înlocuite prin

metoda radioimunologică folosind anticorpi T_3 specifici (T_3RIA). Valori normale prin această din urmă tehnică sînt cuprinse între 0,100—0,200 μg/100 ml (100—200 ng). Se blochează fixarea T_3 pe proteine cu mertiolat. Se incubează apoi un anticorp anti T_3 cu T_3 marcată și serul pacientului (anticorpii T_3 sînt produși pe iepuri după injectare de T_3-metilester-hidro-clorid conjugat cu albumină bovină). După cîteva ore de incubare se separă complexele anticorpi-T_3 de hormonul liber cu ajutorul unei rășini schimbătoare de ioni. O curbă de etalonaj permite calcularea concentrației de T_3. În general există o bună corelație între concentrațiile serice de T_3 și T_4, o excepție notabilă reprezentînd-o sindromul de „T_3 tireotoxicoză". Unele deficiențe iodate pot determina o creștere a sintezei T_3 prin mecanisme intratiroidiene. Salicilații reduc nivelul T_3 seric (ca și al T_4) prin competiție pentru locusurile de legătură pe TBG. T_3 crește în cursul sarcinii. În hipotiroidism valorile T_3 sînt scăzute dar există o oarecare încălecare cu limitele normale. Unii bolnavi cu formă medie de hipotiroidie au valori ale T_3 în limite normale. De aceea valorile normale ale T_3 nu pot exclude hipotiroidismul. Valorile scăzute însă sînt un bun indiciu de hipotiroidie. În hipertiroidie valorile T_3 sînt constant crescute, neîncălecîndu-se de obicei cu limitele normale. Determinarea cineticii T_3 folosind T_3 marcată dă valori semnificativ diferite ale clearance-ului metabolic la distiroidieni față de normali: 15,3±0,6 l/zi/m² de suprafață corporală la eutiroidieni, 11,4±1,1 la hipotiroidieni și 33,4±4,0 la hipertiroidieni (8). rT_3 se determină prin metoda RIA (11,6). Valorile normale sînt de ordinul nanogramelor, variind după standardele de rT_3 folosite. Se dau cifre de ordinul a 20—42 ng/100 ml (6). Modificări similare cu ale rT_3, la subiecții normali sau în situații patologice, le are 3', 5' diiodotirozina (3', 5'T_2) formată exclusiv din surse extratiroidiene și care se dozează tot RIA (12).

— *FT_4 (Free Thyroxine) — tiroxina liberă*

Din punct de vedere tehnic este dificil să se măsoare direct FT_4. Aceasta poate fi estimată din fracția tiroxinică liberă dializabilă. Această fracție multiplicată cu T_4 totală dă o estimare corectă a FT_4. O mică cantitate de T_4 marcată ($^{125}I—T_4$) se adaugă unui eșantion seric, care este apoi dializat contra unei soluții tampon fără proteine. Numai hormonul liber poate traversa membrana de dializă. După 24 de ore se măsoară T_4 radioactivă care a trecut în fluidul de dializă. De obicei aceasta reprezintă 0,03% din radioactivitatea totală adăugată (%FT_4). Dacă se măsoară cantitatea totală de T_4 în același eșantion seric printr-una dintre metodele anterioare, cantitatea totală a T_4 libere poate fi obți-

nută printr-o simplă multiplicare : $FT_4 = \%FT_4 \times T_4/100$. Valorile normale sînt 2,5—5,0 ng/100 ml ser.

— *T_3RU (Rezin T_3 Uptake). Testul T_3 (Hamolsky)*

Testul măsoară saturarea relativă a proteinelor circulante transportoare de hormoni tiroidieni. Acesta constă în a adăuga T_3 marcată cu I^{125} sau I^{131} și o rășină schimbătoare de ioni la serul pacientului (fig. 6). Cantitatea de T_3 aderentă pe rășină va crește cu atît mai mult

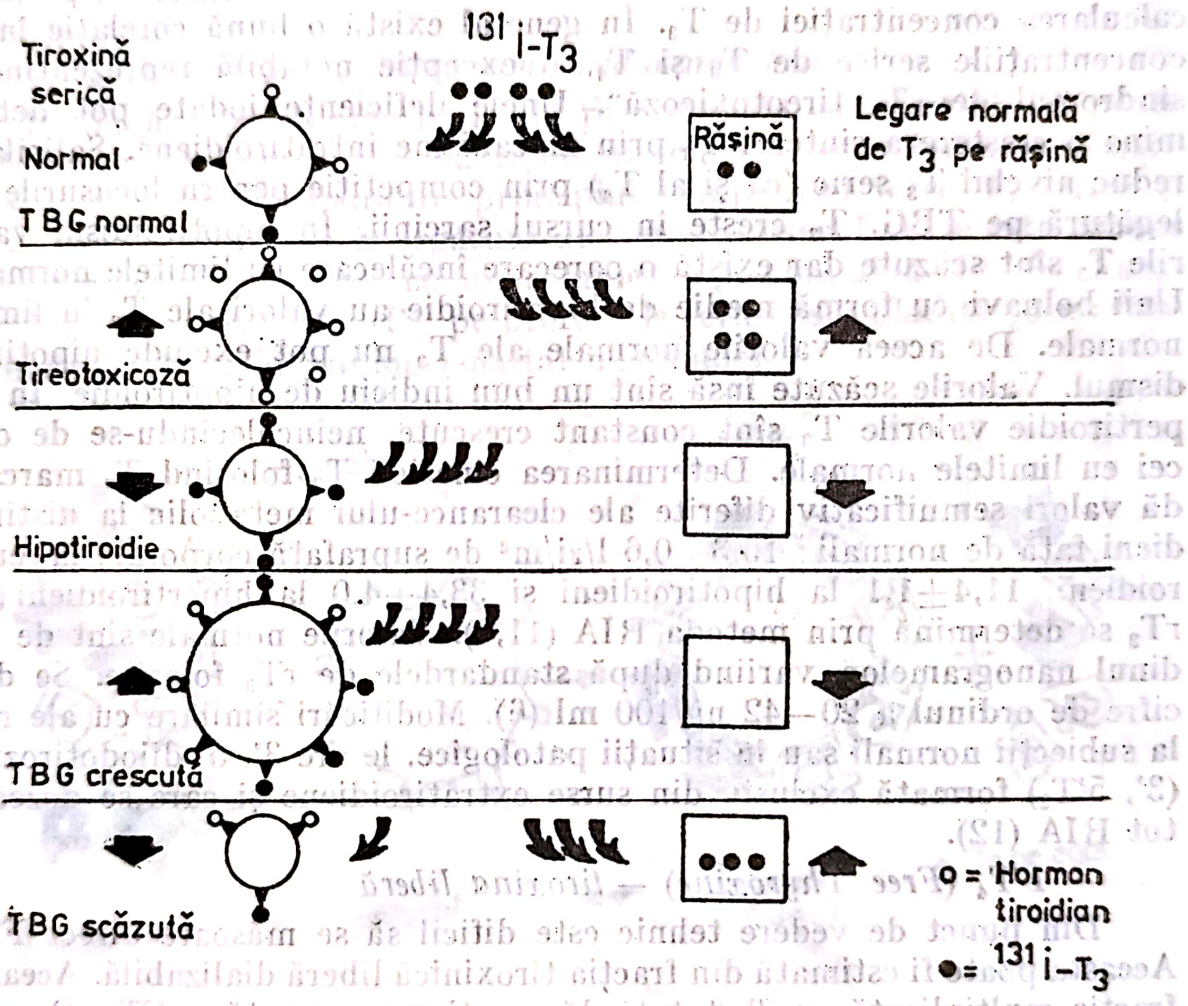


Fig. 6 Testul T_3RU

cu cît numărul locusurilor de legătură neocupate pe TBG din serul de cercetat va fi mai mic. În mod normal, aproximativ 65—75% din T_3 marcată este legată pe TBG iar 25—35% este fixată de rășină. În hipertiroidie, deoarece TBG este saturată cu T_4 endogenă, mai multă T_3 marcată va fi legată pe rășină și T_3RU este crescut. În hipotiroidie se observă aspectul invers. În sarcină sau alte stări caracterizate printr-o

creștere a TBG și a T_4 circulante totale, T_3RU este scăzut, deoarece mai multă T_3 marcată este legată pe TBG. Hiper sau hipotiroidia sînt caracterizate prin modificări în aceeași direcție ale T_4 totale serice și T_3RU. Alterările proteinelor de legătură produc modificări ale T_4 serice și T_3RU în direcții opuse. De aceea T_3RU poate fi interpretat numai măsurînd simultan T_4 serică sau PBI.

— *FTI (Free Thyroxine Index)* — Indexul de tiroxină liberă „Testul T_7“ :

O estimare corectă a T_4 libere poate fi făcută multiplicînd T_4 serică totală prin T_3RU :

$$FTI = T_4(CPB) \times \frac{T_3RU \text{ (bolnav)}}{T_3RU \text{ (media laboratorului)}}$$

Valorile normale sînt între 4—11. Acest indice permite să se țină cont în diagnostic de variațiile TBG, de exemplu, în timpul sarcinii sau sub efectul contraceptivelor orale. Fiabilitatea diagnostică este mare chiar în caz de modificări ale proteinelor fixatoare de hormoni tiroidieni. Indicele reflectă starea efectivă a funcției tiroidiene. Se vorbește uneori de „testul T_7“ pentru că se ține cont atît de rezultatul T_4 cît și de testul la T_3.

— *ETR (Effective Thyroxine Ratio) — Proporția efectivă de T_4.*

ETR este tot o metodă in vitro care combină măsurarea tiroxinei serice și a capacității reziduale de legare într-un kit. Metoda este rapidă și relativ simplă, dînd informații similare cu indexul de tiroxină liberă (FTI). Metoda de determinare parcurge mai multe etape. Tiroxina este deplasată de pe locurile de fixare pe proteinele serului bolnavului. Se incubează această tiroxină liberă a bolnavului cu o cantitate cunoscută de proteină de fixare încărcată cu o cantitate cunoscută de tiroxină radioactivă. T_4 marcată și T_4 a bolnavului ocupă în aceeași proporție proteina de referință. T_4 marcată care a fost deplasată de către T_4 a bolnavului de pe locusurile sale de fixare pe proteina de referință este fixată pe proteina bolnavului cum se practică în testul la T_3 (Hamolsky). T_4 marcată și T_4 nemarcată nefixate pe proteine sînt eliminate cu ajutorul unei rășini adsorbante. T_4 restantă, ce se măsoară, reprezintă T_4 serică totală și capacitatea de fixare a proteinelor. Un ser de referință, care se tratează ca și serul bolnavului, servește ca martor : raportul tiroxinei marcate dozat în serul de referință și T_4 marcată dozată în serul bolnavului dă factorul numit ETR. Valori normale : 0,86—1,12. Crește la hipertiroidieni și scade la hipotiroidieni.

Scanned with OKEN Scanner

— *Tiroxina și Triiodotiroxina urinară*

Măsurările T_4 și T_3 urinare pot presupune a reflecta valoarea hormonilor liberi, nelegați de proteine. T_4 totală urinară se măsoară prin legătură proteică competitivă iar T_3 prin radioimunodozare după extracție cu acetat de ethyl. Valorile de excreție ale T_4 sînt de 3,8—11,8 μg/24 ore (cu o valoare medie de 7,8 μg), iar ale T_3 de 1,9—3,9 μg/24 ore (medie 2,9 μg) la eutiroidieni. Valori normale se întîlnesc, de asemenea, în sarcină, după administrarea de estrogeni și în stările hipoproteinemice. Valori mari corespund hipertiroidiei și valori mici hipotiroidiei.

Determinarea TBG

Determinarea directă a TBG are valoare redusă în practica generală, fiind prea complicată pentru multe laboratoare. Principiul metodei este de a măsura concentrația globulinelor ce leagă tiroxina ca o capacitate de legare tiroxinică. Pentru aceasta serul pacientului este saturat cu $T_4—I^{125}$ și separat în fracțiile proteice individuale prin electroforeză pe hîrtie (fig. 1).

Prin înregistrarea radioactivității pe benzile de hîrtie se localizează TBG și se măsoară cantitativ drept capacitate de legare tiroxinică. S-au propus și metode mai puțin complicate, prin imunoelectroforeză sau mai recent prin RIA. Capacitatea de legătură normală este de 10—20 μg T_4/100 ml ser. Prin metoda RIA valorile medii sînt de 13,7 ng/ml cu limite între 2—37 ng. Valori crescute se întîlnesc în sarcină, după tratament cu estrogeni, administrare de contraceptive, gușa endemică și sporadică (51). Valori scăzute se constată în nefroză, ciroză hepatică, tratament cu steroizi anabolici și estrogeni. Determinarea directă a TBG corelează bine cu metodele indirecte de măsurare a capacității de legare a TBG cu ajutorul T_3—testului și a testului ETR. Totuși, acestea din urmă au o importanță mai mare în practica clinică. Prin metoda RIA a fost detectată prezența TBG și în urină, fapt de care trebuie să se țină seama în interpretarea datelor privind hormonii tiroidieni în urină (19).

3. Teste ce analizează răspunsul țesuturilor periferice

— *Metabolismul bazal*

Metabolismul bazal este definit ca nivelul de producere a căldurii de către organism în condiții „bazale", exprimată în mod curent în kilocalorii pe 24 ore. Spre deosebire de oricare alte teste funcționale tiroidiene, valorile normale a MB sînt proporționale cu suprafața corului. Definiția exactă a ceea ce se înțelege prin „condiții bazale" este o problemă discutabilă. Unele laboratoare insistă ca MB să fie executat înainte ca bolnavul să se ridice din pat, implicînd deci rămînerea să

la spital pentru cel puţin o noapte. În alte centre, MB se execută la bolnavii ambulatori veniţi la laborator dimineaţa, pe nemîncate. Măsurarea poate fi făcută în sistem deschis sau închis. Primul sistem cere o tehnologie de laborator complexă. Deşi este mai precis nu a intrat în practica de rutină. Subiectul inspiră aer din cameră şi expiră într-o pungă (sac). Se măsoară volumul şi conţinutul CO_2 şi O_2 din pungă şi se calculează producţia calorică. În sistemul închis, pacientul este conectat la un sistem spirometric închis, umplut cu oxigen pur. Gazul expirat trece prin carbonat de Na, care absoarbe CO_2, revenind în rezervorul spirometrului. Diferenţa dintre volumul spirometric iniţial şi final dă consumul de O_2. Pacientul trebuie să fie pe nemîncate, relaxat şi să respire liniştit şi regulat. Conţinutul în O_2 al aerului inspirat nu trebuie să fie inferior aerului normal din cameră. Temperatura şi saturaţia în vapori de apă a O_2 din spirometru trebuie să fie constante. Întregul sistem, incluzînd pacientul, trebuie să fie etanş (piesa bucală, clama nazală, membrana timpanică). Nerespectarea acestor norme şi a altora ţinînd de aparatură pot da false rezultate pozitive.

Tehnica măsurării

Pacientul nu trebuie să mănînce timp de 12 ore ce preced testul. Se măsoară greutatea şi înălţimea. Bolnavii ambulatorii se odihnesc pe o canapea, într-o cameră liniştită, timp de 1 oră.

Spirometrul se umple cu O_2. După echilibrarea temperaturii şi conţinutului în vapori de apă a gazului, spirometrul se conectează la pacient.

Mişcările respiratorii sînt înregistrate imediat; măsurarea începe după 1—3 minute, pe o durată 5—15 (în medie 10) minute.

Se citeşte timpul şi nivelul de scădere a volumului din spirometru.

După aducerea volumului de O_2 măsurat la condiţii standard (0°, 760 mmHg) se calculează producţia calorică. Cu un raport respiratoriu empiric de 0,82, un litru de oxigen produce 4 825 calorii. Valoarea se exprimă ca o deviaţie procentuală de la valoarea normală presupusă. Valorile normale sînt cuprinse între —15% şi +15% (sînt autori care dau valori normale între —5 şi +30%, alţii între +5 şi +15%). Pentru a elimina erorile cauzate de starea de anxietate, bolnavul poate fi sedat, comparîndu-se rezultatele de la înregistrări consecutive. Se poate aplica şi un factor de corecţie pentru obezitate. Grăsimea de depozit are un ritm redus de consum a O_2, obezitatea inducînd o creştere a suprafeţei fără o creştere proporţională a consumului de O_2. Edemul şi ascita produc erori similare. În afară de bolile tiroidiene, MB este modificat şi de alte tulburări.

Stări care influențează metabolismul bazal

— Situații care cresc MB: hipertiroidismul; alte boli endocrine (feocromocitomul, acromegalia, hiperfuncția corticosuprarenală); boli cardiovasculare (insuficiența cardiacă congestivă, hipertensiunea arterială, stenoza aortică, anevrismul sau fistula arterio-venoasă); boli pulmonare (emfizemul, obstrucțiile arborelui traheo-bronșic, astmul); boli hematologice (anemia severă, leucemia, policitemia); erori tehnice (lipsa aparaturii adecvate, piesă bucală rău fixată, rezervor de aer perforat etc.); medicamente (hormoni tiroidieni, agenți simpaticomimetici, cofeina, salicilații, difenilhidantoina, dinitrofenolul); diverse (sarcina, stările febrile, anxietate, alcoolism acut și cronic, ciroza).

— Stări care scad MB: hipotiroidismul (primar sau secundar); alte boli endocrine (panhipopituitarismul, hipofuncția corticosuprarenală, hipogonadismul); boli neuro-musculare (paraliziile, atrofiile, psihozele depresive); creșterea țesuturilor „inerte" metabolic (obezitate, ascită marcată, edem masiv); diverse (malnutriție, anorexie nervoasă, starvația, hipotermia); MB „normal" scăzut.

Explorări mult mai simple disponibile actualmente au făcut din MB o metodă demodată, deși acesta rămîne încă un test funcțional tiroidian destul de bun. Executat și interpretat corect, MB continuă să-și păstreze locul său în explorarea bolilor tiroidiene, fiind dealtfel — deocamdată — singurul test ce măsoară efectul hormonilor tiroidieni asupra metabolismului întregului corp.

— *Durata reflexului achilean — Reflexograma achileană*

O încetinire a reflexului achilean în hipotiroidie poate fi observată la examenul clinic. Măsurarea duratei reflexului achilean poate fi folosită ca un index al funcției tiroidiene. Reflexul se obține ușor cînd pacientul stă în genunchi cu ambele picioare pe un scaun. Măsurarea se poate face cu o varietate de instrumente. Metoda cea mai folosită este fotomotograma care înregistrează mișcarea piciorului cu ajutorul unei celule fotoelectrice și înscrie o curbă caracteristică. Pentru înregistrare se poate folosi un electrocardiograf căruia i se atașează o celulă fotoelectrică. Deoarece faza de relaxare nu are un sfîrșit ușor de stabilit, se măsoară timpul pînă la jumătatea sa (timpul de semirelaxare) (fig. 7). Valorile normale diferă de la un laborator la altul și se încalecă atît cu hiper- cît și cu hipotiroidia. În general se dau ca limite normale valorile de 260—340 ms. pentru subiecții sub 40 ani și de 280—360 ms. pentru cei peste această vîrstă. Schematic, procedeul de realizare a reflexogramei este indicat în figura 8.

Bolnavul stă în genunchi pe un taburet. Celula fotoelectrică este proporționată la înălțimea primei treimi a piciorului. Reflexul achi-

Scanned with OKEN Scanner

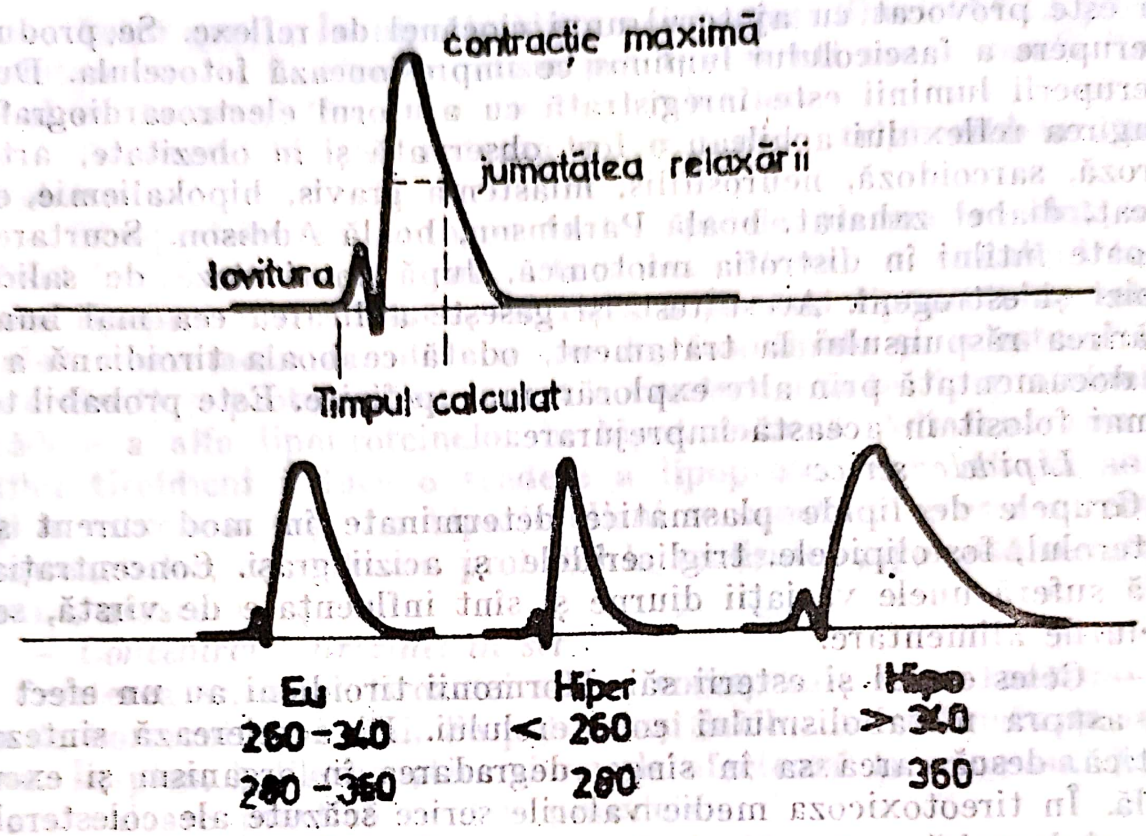


Fig. 7 Calculul reflexogramei

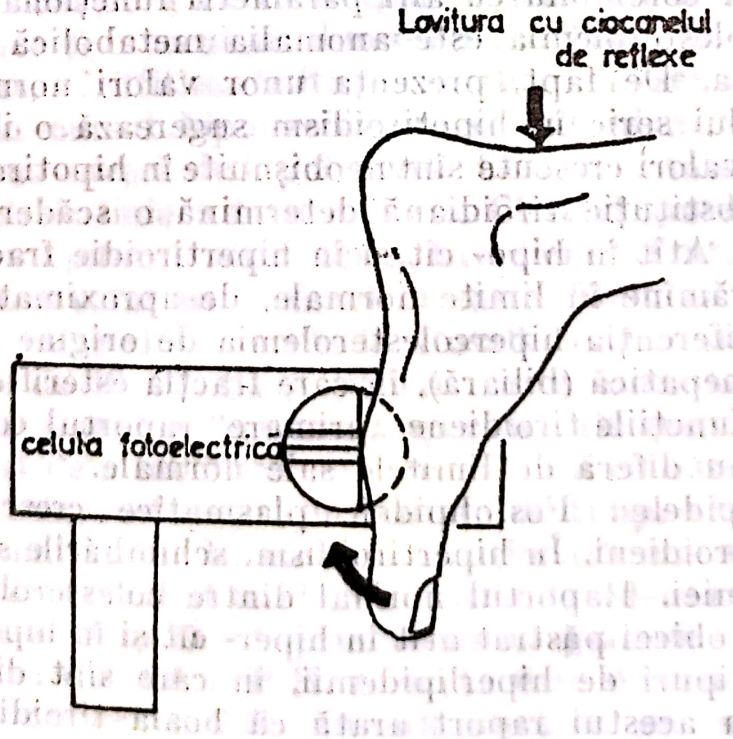


Fig. 8 Înregistrarea reflexului achilean

lean este provocat cu ajutorul unui ciocănel de reflexe. Se produce o întrerupere a fascicolului luminos ce impresionează fotocelula. Durata întreruperii luminii este înregistrată cu ajutorul electrocardiografului. Alungirea reflexului achilean a fost observată și în obezitate, arterioscleroză, sarcoidoză, neurosifilis, miastenia gravis, hipokaliemie, edem marcat, diabet zaharat, boală Parkinson, boală Addison. Scurtarea sa se poate întîlni în distrofia miotonică, după mari doze de salicilați, steroizi și estrogeni. Acest test își găsește aplicarea cea mai bună în urmărirea răspunsului la tratament, odată ce boala tiroidiană a fost bine documentată prin alte explorări mai speficice. Este probabil testul cel mai folosit în această împrejurare.

— *Lipidele serice*

Grupele de lipide plasmatice determinate în mod curent sînt: colesterolul, fosfolipidele, trigliceridele și acizii grași. Concentrația lor totală suferă unele variații diurne și sînt influențate de vîrstă, sex și obiceiurile alimentare.

— Colesterolul și esterii săi. Hormonii tiroidieni au un efect profund asupra metabolismului colesterolului. Ei accelerează sinteza sa hepatică, descărcarea sa în sînge, degradarea în organism și excreție în bilă. În tireotoxicoza medie valorile serice scăzute ale colesterolului sînt mai degrabă o excepție decît o regulă. Terapia antitiroidiană determină o creștere perceptibilă a colesterolului seric, dar și extrem de variabilă și puțin corelabilă cu alți parametri funcționali. În mixedemul primar hipercolesterolemia este anomalia metabolică lipidică cea mai comun întîlnită. De fapt, prezența unor valori normale sau scăzute ale colesterolului seric în hipotiroidism sugerează o insuficiență pituitară, deoarece valori crescute sînt neobișnuite în hipotiroidia „secundară". Terapia de substituție tiroidiană determină o scădere cu 30—40% a colesterolemiei. Atît în hipo- cît și în hipertiroidie fracția esterificată a colesterolului rămîne în limite normale, de aproximativ 70%. Aceasta permite a se diferenția hipercolesterolemia de origine hipotiroidiană de cea de natură hepatică (biliară), în care fracția esterificată este scăzută. În plus, în disfuncțiile tiroidiene „primare" raportul colesterol liber/colesterol total nu diferă de limitele sale normale.

— Fosfolipidele: Fosfolipidele plasmatice cresc semnificativ la pacienții hipotiroidieni. În hipertiroidism, schimbările sînt paralele celor ale colesterolemiei. Raportul normal dintre colesterolul liber și fosfolipide este de obicei păstrat atît în hiper- cît și în hipotiroidie, în contrast cu alte tipuri de hiperlipidemii, în care sînt diferit perturbate. O modificare a acestui raport arată că boala tiroidiană este complicată de alte tulburări.

Scanned with OKEN Scanner

— Acizii graşi : În hipotiroidism acizii graşi liberi (AGL) plasmatici sînt normali ; în hipertiroidism pot fi crescuţi sau normali. Tratamentul cu hormoni tiroidieni creşte nivelul lor.

— Trigliceridele : Se notează o creştere a trigliceridelor în hipotiroidism.

— Lipoproteinele : Aproape toate lipidele plasmatice sînt legate de două fracţii proteice majore, alfa şi beta globuline, circulînd ca alfa şi beta lipoproteine. Unitatea de bază a fiecărei lipoproteine este un complex macromolecular de trigliceride, fosfolipide şi colesterol (liber şi esterificat) şi proteine. S-a notat o creştere a beta lipoproteinelor şi o scădere a alfa lipoproteinelor la hipotiroidieni. Administrarea hormonilor tiroidieni induce o scădere a lipoproteinelor atît la normali cît şi la mixedematoşi. La hipotiroidieni se constată adesea o creştere a carotenoizilor, contribuind probabil la realizarea pigmentării cutanate gălbui a acestora.

— *Concentraţia tirozinei în ser*

Creşterea valorilor tirozinei serice corespunde unor cantităţi crescute de hormoni tiroidieni. Se pot totuşi întîlni mari fluctuaţii cantitative. În plus, bolile hepatice şi renale afectează tirozinemia. Metoda nu are valoare practică pentru practician.

— *Activităţile enzimatice serice*

S-au notat modificări ale *creatinfosfokinazei serice* (CPK) în cursul distiroidiilor. Se consideră că CPK este indicatorul cel mai sensibil al atingerilor cardiace şi musculare. Începînd din 1963, în urma lucrărilor lui Graig şi Ross, Griffiths, Saito şi colab., s-a semnalat constant creşterea CPK în cursul hipotiroidiilor. În mixedem, înţelegînd prin acest termen forma severă de hipotiroidie, CPK este totdeauna crescută. Nu există o corelaţie liniară între valorile CPK şi gravitatea hipotiroidiei apreciată cu ajutorul altor teste tiroidiene. Tratamentul substitutiv normalizează valoarea enzimei, aceasta fiind un bun martor al eficacităţii terapeutice. După metoda Rosalki (1967) limita superioară a normalului este de 50 UI. Ca şi pentru orice enzimă, identificarea şi dozajul CPK se bazează pe caracterele specifice ale activităţii sale, adică pe proprietatea sa de a modifica un substrat. Cu cît este mai mare cantitatea de substrat transformată în unitate de timp, cu atît activitatea enzimatică este mai mare. În metoda menţionată mai sus, CPK catalizează transferul reversibil al unui grup fosfat la adenozin difosfat, reacţia fiind cuplată la N.A.D.P.$^+$ prin sistemul glucozo-6-fosfat dehidrogenază. Cantitatea de N.A.D.P.H. formată este determinată prin creşterea densităţii optice la 334 um măsurată la un spectofotometru. Rezultatele sînt exprimate în unităţi internaţionale (UI). Creşterea

activității CPK se întîlnește și în boli musculare, infarct de miocard, după unele medicamente (clorpromazina), nefiind specifică hipotiroidiei (74). *Lactatdehidrogenaza* (LDH) este, de asemenea, crescută în hipotiroidia severă și revine la normal cînd opoterapia tiroidiană restabilește eutiroidismul. *Fosfataza alcalină* este frecvent crescută în hipertiroidie datorită creșterii metabolismului osos. Pot, de asemenea, fi crescute în hipertiroidie *transaminazele serice* (SGOT și SGPT), *activitatea ribonucleazică*. *Dehidrogenaza malică* este crescută atît în hipo- cît și în hipertiroidie. Dintre toate enzimele menționate CPK suferă modificările cele mai însemnate în bolile tiroidiene (59).

— *Mioglobina serică (Mb)*

Determinată prin metoda RIA este crescută în hipotiroidie și scăzută în hipertiroidie comparativ cu subiecții normali. Există o corelație inversă semnificativă între valorile serice ale T_4 și T_3 și cele ale Mb. Valorile Mb se normalizează după corectarea stării anormale tiroidiene (32).

— *Testul la calcitonină*

Bolnavii hipertiroidieni au o tendință hipercalcemică. Administrarea de calcitonină reduce rapid valorile calcemiei (75). Testul nu este specific.

Nici unul dintre testele ce analizează răspunsul țesuturilor periferice nu are valoare absolută. Nu există metodă care să coreleze cu acuratețe concentrația hormonilor tiroidieni în ser cu statusul metabolic adecvat din celulele periferice. Totuși, testele indirecte, descrise mai sus, oferă o bună indicație în controlul măsurilor terapeutice ale cazurilor individuale, în adaptarea dozei la necesitățile reale. Observarea evoluției clinice și înregistrarea timpului reflexului achilean în dinamică este mai prețioasă, de exemplu, decît determinarea nivelului total al tiroxinei serice. Aceasta deoarece un pacient cu hipotiroidie poate răspunde, de exemplu, la tratamentul cu tiroxină sintetică la un nivel seric de 6,5 μg T_4/100 ml în timp ce altul răspunde la un nivel seric de 10 μg T_4/100 ml. Pentru o ajustare optimă a terapiei cu hormoni tiroidieni evaluarea clinică și metoda testelor indirecte sînt de mai mare utilitate.

4. Teste ce analizează integritatea mecanismelor de reglare (vezi și pag. 12 „HIPOFIZA")

— *Dozarea hormonului tireotrop — TSH*

Dozarea biologică a TSH după metoda Mc Kenzie (1958) nu are o sensibilitate suficientă pentru a aprecia valorile normale și nu dă rezultate semnificative decît în insuficiențele tiroidiene primitive. Interesul său principal este de a permite studiul eventualelor activități

tireotrope anormale, a cazurilor cu TSH imunoreactiv normal dar cu activitate biologică redusă (16). Metoda radioimunologică este singura capabilă să dea informaţii precise privind TSH-ul circulant. S-au propus numeroase sisteme de dozaj. Valorile normale variază de la un laborator la altul. În general, se dau cifre de ordinul a 2—8μU/ml, sub 2 μU răspunsurile sînt imprecise. Interpretarea valorilor mari nu pune probleme. În zona apropiată de valorile normale interpretarea rezultatelor trebuie să fie nuanţată. În aceste cazuri testele dinamice, la TRH de exemplu, capătă valoare mare.

— *Testul de stimulare la TSH (Querido)*

Testul este indicat pentru diferenţierea între hipotiroidia primară şi cea secundară şi diagnosticul adenomului autonom decompensat. Eficacitatea stimulării cu TSH exogen se poate aprecia prin studiul radioiodocaptării tiroidiene sau prin dozajul plasmatic al hormonilor tiroidieni. Există mai multe variante ale testului, cu stimulări de 1, 2, 3, 6 zile şi cantităţi variabile de TSH: 2, 5 UI, 5 UI, 10 UI pe zi şi folosesc I^{131}, I^{132} sau ^{99m}Tc pentru studiul răspunsului tiroidian. Una dintre variante este următoarea : curbă de radioiodocaptare şi scintigramă ; administrare i.m. timp de 3 zile a cîte 10 UI THS (Throtropar Armour sau 100 U Ambinon-Organon) ; în ziua a 3-a se dă o nouă doză trasoare de element radioactiv şi se face o nouă curbă de radioiodocaptare şi scintigramă. Cînd se foloseşte ^{131}I trebuie să se lase un interval de o săptămînă între cele două teste sau să se calculeze captarea reziduală tiroidiană înaintea celei de-a doua doze trasoare. Răspunsul normal este indicat de dublarea valorilor de control. În adenomul autonom decompensat, scintigrama bazală arată numai o zonă nodulară captoare, corespunzînd nodului palpat clinic. După stimularea TSH reapare fluturele tiroidian. În hipotiroidia primară nu se produce o creştere a radiocaptării. În hipotiroidismul secundar creşterea este de cel puţin 10% în prima zi. Măsurarea TSH (vezi pg. 62) a înlocuit în prezent testul de stimulare la TSH în diagnosticul insuficienţei tiroidiene primare.

— *Testul rezervei de TSH (Testul cu carbimazol a lui Studer şi Wyss)*

Prin blocarea hormonogenezei, antitiroidienele de sinteză diminuă hormonii tiroidieni circulanţi, ceea ce duce la o creştere a TSH plasmatic şi în consecinţă la o majorare a fixării de I^{131} de către tiroidă. Carbimazolul utilizat în testul Studer-Wyss inhibă nu numai sinteza hormonală, ci şi captarea tiroidiană a iodurilor. Administrarea de carbimazol trebuie deci întreruptă înaintea testului de control, ceea ce introduce un element necunoscut şi o cauză de eroare în această explorare. Se practică o radioiodocaptare bazală tiroidiană. Se administrează

carbimazol (60 mg/24 h în 4 prize) timp de cel puțin 5 zile. La 36—48 ore de la oprirea acestuia se face o nouă radioiodocaptare de control. Normal, valoarea acesteia este mai mare cu cel puțin 20% față de cea bazală. Testul este indicat în explorarea hipotiroidiilor, completînd testele Querido și pe cel la TRH. După introducerea în practică a dozării radioimunologice a TSH și a testului la TRH, testul Studer-Wyss și-a pierdut mult din utilitatea sa.

— *Determinarea TRH*

S-au pus la punct și metode de determinare a TRH (10, 17, 31, 43, 46) in vivo sau in vitro. Acestea însă nu au intrat în practica clinică, ci au rămas utile endocrinologiei experimentale. Prin metoda radioimunologică, Oliver și colab. (1975) dau următoarele valori plasmatice: 30,7±3,7 pg/ml la normali, 43,3 ± 7,6 pg/ml la un grup de 8 basedowieni și 23,7 ± 3,5 pg/ml la 5 hipotiroidieni.

— *Testul la TRH*

Injectarea i.v. de TRH produce o creștere rapidă a TSH plasmatic care realizează un vîrf maxim la 30—40 minute și revine la valorile bazale după 60—90 minute (55). Răspunsul este dependent de doză, însă dozele superioare la 200—400 μg produc un efect maximal. Se recomandă a se folosi o doză standard de 200 sau 400 μg. TSH-ul crește cu aproximativ 8 μU la bărbați și 12 μU la femei. Răspunsul TSH la stimulare nu pare influențat de sarcină sau alăptare (67). În hipertiroidie TRH nu produce o creștere a TSH, iar în hipotiroidie răspunsul este exagerat. O lipsă de răspuns la TRH poate fi observată pe lîngă boala Basedow, în boala Basedow oftalmică, boala Basedow tratată (eutiroidie), adenomul tiroidian autonom, gușa multinodulară toxică, tratamente cu T_3 sau T_4, administrare de levodopa, corticosteroizi, somatostatină, progestative. Testul are multiple utilizări: evaluarea rezervei hipofizare în cazuri de hipopituitarism la limită și diferențierea leziunilor hipofizare de cele hipotalamice, îndeosebi, în cazuri de nanism hipopituitar; diagnosticul hipertiroidiei (demonstrarea unei valori scăzute a TSH nestimulabil prin TRH); diagnosticul hipotiroidiei centrale (diferențiere între cauze hipofizare și hipotalamice). În diagnosticul hipertiroidiei testul este indicat mai ales cînd testul de frenaj dă un răspuns ambiguu, radioiodocaptarea este perturbată printr-o saturare iodată, secreția hormonală se traduce preferențial prin creșterea T_3 sau cînd semiologia clinică este disociată, în special în formele oculare pure. În nodulii calzi, cu persistența captării în restul parenchimului, testul la TRH poate furniza indicații asupra momentului trecerii la autonomie. Poate fi folosit și ca test de determinare a efi-

Scanned with OKEN Scanner

cacității tratamentului supresiv în gușă eutiroidiană (34, 35). TRH poate fi administrat și per os. În acest caz produce o creștere mai redusă dar mai prelungită a TSH decît în administrarea pe cale i.v. Doza de TRH trebuie să fie mult mai mare, de 1—20 mg și chiar mai mult. Răspunsul prelungit al TSH după administrare orală a TRH determină o creștere măsurabilă a tiroxinei serice. Administrarea orală repetată de TRH (3 doze de 40 mg în interval de 26 ore) produce la subiectul eutiroidian o creștere mai mare a valorilor plasmatice de T_4 și T_3 decît o singură doză. Dimpotrivă, răspunsul TSH diminuă. Acest tip de răspuns al TSH-ului se notează și la hipotiroidieni la administrare repetată a TRH (6). În general însă, administrarea orală a TRH este puțin folosită în practica curentă (56). Nici administrarea i.m. nu a dat rezultate mai bune (18).

— *Testul de supresie la triiodotironină (Werner)*

La persoanele normale T_3 exogenă produce o scădere a activității tiroidiene prin supresia secreției de TSH. În caz de funcție tiroidiană independentă de TSH (adenom toxic, boală Basedow etc.)triiodotironina nu efectează funcția tiroidiană. Dealtfel, mult timp acest test a fost considerat a reprezenta veritabila probă de diagnostic fiziopatologic al hipertiroidiei. Se practică o radioiodocaptare de bază cu scintigramă. Se administrează apoi triiodotironină* (100 μg/zi timp de o săptămînă). Se face o nouă curbă de captare tiroidiană a ^{131}I și scintigramă. La persoanele normale valorile scad cu cel puțin 30% (valorile originale fiind considerate ca 100%) (test „pozitiv"). În tireotoxicoză, chiar în cazurile limită, această descreștere nu se produce (test „negativ"). Se demonstrează astfel nesubordonarea parenchimului tiroidian în hiperactivitate față de centrii superiori. Un test de frenaj pozitiv indică faptul că mecanismul de reglare este normal și exclude o hipertiroidie ca și o oftalmopatie endocrină activă. În plus, testul de frenaj poate arăta o supresie a captării iodului radioactiv în întreaga tiroidă, cu excepția unui adenom. Scintigrama arată la primul test o captare relativ uniformă a iodului radioactiv, iar la al doilea o captare limitată la un teritoriu mic, de exemplu la nivelul unui nodul palpabil. Se vorbește în acest caz de adenom autonom compensat care s-a „decompensat" sub influența testului de frenaj (pg. 79). Testul permite, de asemenea, diferențierea între o creștere a captării produsă de un deficit de iod și cea produsă de hipertiroidie.

* Testul poate fi efectuat și cu alte preparate decît T_3 (de exemplu combinație T_3—T_4 sau Triac). S-a propus recent folosirea DIMIT (3,5 dimethyl-3'-izopropil-L-thyronină), analog tiroidian nehalogenat (63).

Riscuri: T_3 nu va fi administrată pacienţilor cu cardiopatie ischemică coronariană sau insuficienţă cardiacă. Pacienţii bătrîni vor fi consideraţi şi ei în această categorie, fiind expuşi la apariţia unei cardiopatii tireotoxice acute. În aceste situaţii se va folosi fie Triac, fie DIMIT.

Alte explorări tiroidiene

— Scintigrafia tiroidiană

Diagnosticul funcţional tiroidian poate fi complet printr-un diagnostic de localizare. Dacă doza de iod radioactiv este suficientă se poate realiza scintigrafia în cursul testului de captare a iodului radioactiv (vezi pg. 47). Scintigrafia dă indicaţii asupra dimensiunilor şi localizării tiroidei sau unei guşi şi arată dacă toate părţile tiroidei fixează uniform iodul radioactiv sau dacă unele părţi captează intens (regiuni calde) sau nu captează deloc (regiuni reci). Pentru scintigrafie se poate folosi în locul iodului radioactiv techneţiul (^{99m}Tc). Un detector baleiază, după linii de ecartament preselecţionate, cu o viteză determinată, regiunea voită a corpului (de exemplu gîtul, sau gîtul şi capul, sau gîtul şi toracele) şi transcrie radioactivitatea înregistrată sub forma unei serii de puncte pe o foaie de hîrtie pe care s-au marcat anumite repere anatomice (extremitatea mentonului, mărul lui Adam, furculiţa sternală, claviculele) (fig. 9). Cu ajutorul scintigramei se pot localiza nodulii „reci" sau „calzi", o guşă retrosternală sau o guşă a bazei limbii. Se pot, de asemenea, măsura dimensiunile în mărimea naturală. Măsurarea volumului sau greutăţii tiroidei este foarte importantă pentru a se şti doza necesară de iod radioactiv ce va trebui administrată de terapeut. Se poate folosi următoarea formulă: Greutatea = = 0,323 × înălţimea aproximativă a lobilor × suprafaţa glandei pe o scintigramă dorso-ventrală (4, 14). S-au descris şi alte metode ce fac apel tot la scintigramă (40). Rarele metastaze care fixează iod radioactiv nu sînt

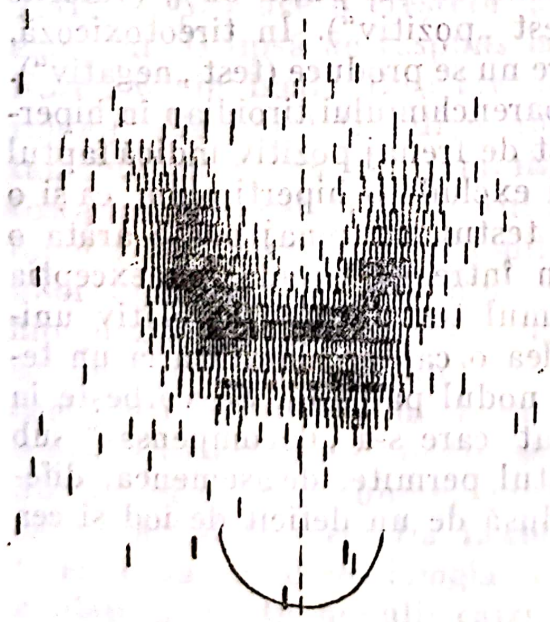


Fig. 9 Scintigramă tiroidiană (Colecţia prof. dr. Baran T.)

uneori vizualizate decît după îndepărtarea chirurgicală sau radioizotopică a tiroidei și după stimulare cu TSH. Stimularea cu TSH permite, de asemenea, să se precizeze dacă un nodul cald corespunde unui adenom autonom. Mici noduli „reci", neparticipanți la metabolismul iodat, pot trece neobservati dacă sînt înconjurați de țesut radioactiv. O scintigramă într-o altă incidență permite cel mai adesea să se precizeze diagnosticul. Scintigrafia permite să se suspecteze o inflamație a tiroidei dar nu-i aduce proba.

Indicațiile scintigrafiei tiroidiene: cînd palparea tiroidei arată că aceasta este anormală; gușă nodulară sau difuză; gușă cu creștere rapidă; suspiciune de hipoplazie sau aplazie a glandei tiroide; suspiciune de adenom autonom; demonstrarea unui adenom autonom compensat prin testul de supresie; demonstrarea unui adenom autonom decompensat prin testul de stimulare; examen de control după proceduri chirurgicale sau radioterapice; cercetarea metastazelor în caz de cancer tiroidian.

— **Echograma tiroidiană**

Se dispune în prezent de instalații care permit echografia tiroidiană. Un oscilator și detector sonic de înaltă frecvență este trecut la nivelul tiroidei. Se conturează structuri cu densități diferite. Devine astfel posibilă diferențierea formațiunilor chistice de adenoame sau cancere solide. Procedeul permite selecționarea cazurilor care vor necesita intervenții chirurgicale de cele ce pot fi tratate prin puncție și aspirație (13, 30, 65). S-a propus și o metodă de măsurare a volumului tiroidian cu ajutorul ultrasunetelor care însă nu este aplicabilă decît în caz de noduli (38).

— **Termografia tiroidiană**

Se dispune de sisteme de înregistrare a diferențelor de temperatură la nivelul suprafeței cutanate. Procesele maligne, cu o hiperactivitate metabolică sînt „calde" termografic, spre deosebire de tumorile benigne sau chisturi care sînt „reci" termografic.

— **Cercetarea anticorpilor antitiroidieni**

Diverșii anticorpi tiroidieni, antigenii corespunzători și testele pentru evidențierea lor sînt menționați în tabelul următor (după Burgi și Labhardt — 1974):

Anticorpii tiroidieni și testele pentru determinarea lor

1. *Antigenul coloidal 1* (Thyreoglobulina)
   Aglutinare :
   — Hemoaglutinare pasivă a hematiilor tanate învelite cu tireoglobulină.
   — Aglutinarea particulelor de latex sau de bentonită învelite în tireoglobulină.
   Imunofluorescență :
   — Secțiuni de țesut tiroidian nefixat expuse la ser marcat imunofluorescent.
2. *Antigenul coloidal 2* (neidentificat)
   Imunofluorescență (ca mai sus)
3. *Antigenul microsomal*
   Fixarea complementului.
   Imunofluorescență (ca mai sus)

Se disting 3 antigeni principali: thyreoglobulina (CA_1), un alt component coloidal (CA_2) și antigenul microsomal. În practica curentă este suficientă cercetarea a 1—2 dintre anticorpi (de obicei antitireoglobulină și antimicrosomal), deoarece răspunsul pozitiv a unuia sau ambilor se găsește la 97% dintre pacienții cu tiroidită limfocitară cronică.

Anticorpii antitireoglobulină sînt detectați prin tehnica hemaglutinării hematiilor tanate. Hematii învelite cu tireoglobulină sînt amestecate cu diverse diluții din serul pacientului iar suspensia este examinată pentru hemaglutinare. Titrurile normale sînt sub 1 : 250.

Anticorpi antimicrosomali sînt detectați fie prin reacția de fixare a complementului, fie prin imunofluorescență. Pentru reacția de fixare a complementului, diluții din serul pacientului sînt incubate cu fracția microsomală dintr-o gușă hipertiroidizată umană. Titrul normal este sub 1 : 5. Imunofluorescența permite detectarea celor 3 auto-anticorpi menționați. Secțiuni de tiroidă sînt mai întîi incubate cu ser de la pacient și apoi cu ser antigamaglobulină umană marcat cu fluoresceină. Anticorpii antitireoglobulină și anti CA_2 se fixează pe coloidul tiroidian pe secțiuni nefixate de țesut tiroidian groase de 5μ. Anticorpii fixatori de complement sînt evidențiați pe secțiuni nefixate prin legarea lor la citoplasma epiteliului folicular. Anticorpii antinucleari, care apar ocazional în tiroidita autoimună, se leagă de nucleii celulari. Demonstrarea anticorpilor antitiroidieni nu este specifică pentru tiroidita autoimună. Titruri peste 1 : 25 000 sau mai mari la testul de hemaglutinare pasivă și de 1 : 64 sau mai mari la fixarea complementului traduc pre-

Scanned with OKEN Scanner

zența tiroiditei autoimune. Titruri mai mici ale anticorpilor antitireoglobulină pot fi găsite la aproximativ jumătate din pacienții cu hipertiroidism ca și în alte afecțiuni tiroidiene, inclusiv în carcinomul tiroidian. În oftalmopatia endocrină s-a descris prezența unei imunoreacții mediate celular prin testul inhibiției migrării leucocitare. Se plasează într-un mediu adecvat țesut retroocular prelevat la autopsie. Acesta servește ca antigen. Se adaugă în mediu, cu ajutorul unui tub capilar, o suspensie de leucocite a bolnavului. Dacă serul bolnavului conține limfocite exercitînd o acțiune de anticorpi față de țesutul retroocular, se poate observa la microscop o reacție antigen-anticorp care poate fi și cantificată.

— **Determinarea LATS** și a altor imunoglobuline tireostimulante În 1957 Adams a demonstrat existența în serul unor hipertiroidieni a unui factor de stimulare tiroidiană cu acțiune mai prelungită decît TSH-ul și care a fost numit LATS (Long-Acting Thyroid Stimulator). Aceasta este o 7S gama-globulină produsă în sistemul reticuloendotelial. Pentru dozare (biologică) se administrează șoarecelui o doză trasoare de I^{131}. Apoi animalului i se injectează i.v. ser dializat de la pacient. Serul individului normal (ce conține o cantitate de TSH) determină o creștere a hormonilor marcați în sîngele animalului, 2—4 ore mai tîrziu. Gradul de creștere este proporțional cu nivelul TSH. Cu serul pacientului (ce conține LATS), același efect este observat și după 12 ore. LATS este găsit la aproximativ 50% dintre hipertiroidieni ca și la un număr redus de bolnavi cu tiroidită autoimună. Frecvența este mai mare la bolnavii cu oftalmopatie basedowiană, chiar și în cazurile cu eutiroidie. LATS traversează bariera placentară putînd fi decelat la noi-născuții mamelor basedowiene. Au fost descriși și alți stimulatori tiroidieni în serul bolnavilor basedowieni sau ai celor cu tiroidită Hashimoto: LATS protector (2), HTS (human thyroid stimulator) (47), HTACS (human thyroid adenyl cyclase stimulator) (48), TSI (thyroid stimulating imunoglobulins) (58), TBII (TSH — binding inhibitor imunoglobulins) (15), TDA (TSH displacement activity) (45). Determinarea lor este fie biologică, fie mai ales prin radioreceptori (RRA). Denumirea lor se referă, dealtfel, mai ales la metoda de detectare, fiind în realitate vorba de imunoglobuline stimulatoare tiroidiene (TSIg). Prezența lor pare constantă în boala Basedow. Se întîlnesc și în alte imunopatii ca martori a dereglării sistemului imunitar (62). Terapia cu antitiroidiene le modifică valorile la intervale diferite în raport cu supresibilitatea la T_3 (36).

— **Determinarea EPF** (exophthalmus producing factor)

Se pare că EPF, nedefinit clar din punct de vedere chimic, este o substanță de origine antehipofizară, probabil legată de TSH. Alături de procesele imunologice, EPF duce la stocarea polizaharidelor în țesutul retroorbitar și în dermul pretibial. Determinarea EPF se face cu ajutorul unui test biologic, bazat pe efectul exoftalmogenic a serului pacientului la o specie de pești (crapul mic — peștele de aur). Testul nu are importanță practică reală.

— **Citodiagnosticul glandei tiroide. Biopsia tiroidiană**

Biopsia tiroidiană cu ajutorul unui ac Vim-Silverman sau examenul produsului aspirat cu ajutorul unui ac simplu (citodiagnostic) nu reprezintă o metodă curentă în explorarea tiroidei. Sînt totuși centre de tiroidologie care practică acest examen în mod constant. Examenul unui frotiu din aspirat, colorat prin metoda May-Gruenwald-Giemsa sau Pappenheim poate indica diverse tipuri de citologie : tipul I — nu se remarcă tireocite anormale ; tipul II — tablou celular anormal, celule inflamatorii, macrofage, schimbări degenerative ; tipul III — celule nu sigur anormale, celule anormale, variații ale volumului nuclear ; tipul IV — celule atipice foarte suspecte, malignitate suspectă ; tipul V — mare grad de celule atipice, celule tumorale evidente. Diferențierea între tipurile III și IV (frotiu dubios și frotiu mai suspect) nu are mare importanță, deoarece, și într-un caz și în celălalt, se va încerca să se clarifice situația printr-un examen histologic. Examenul trebuie efectuat de un patologist experimentat în afecțiunile tiroidei.

— **Teste pentru erorile înnăscute în metabolismul iodului**

— *Testul de descărcare cu perclorat* : Testul servește pentru stabilirea diagnosticului de defect de organificare. Iodul transportat în celula tiroidiană este în mod normal încorporat imediat în molecule organice în coloid. Cînd organificarea este afectată iodul se acumulează în glandă. Dacă acumularea iodului este blocată cu perclorat, concentrația sa scade rapid în glandă deoarece o părăsește prin difuziune. Se dă o doză trasoare de I^{131}, se face o măsurare la 2 ore. Imediat i se administrează pacientului 0,4—1,0 g perclorat de potasiu per os. Se măsoară din nou radioactivitatea tiroidiană la 2 și 4 ore. La persoanele normale radioactivitatea tiroidiană rămîne constantă după perclorat. În defectul de organificare radioactivitatea scade cu cel puțin 50% (valoarea bazală fiind socotită 100%). O scădere de 10% poate indica un defect parțial. Testul este pozitiv (patologic) în cazuri de defect

Scanned with OKEN Scanner

familial de organificare, după antitiroidiene de sinteză, în unele cazuri de tiroidită cronică limfocitară și de gușă endemică.

— *Testul deficitului de deiodinază*: În sindromul familial, deiodinaza nu-i deficitară numai în tiroidă, ci și în alte țesuturi, cum ar fi ficatul și rinichiul. Defectul poate fi decelat în mod convențional prin injectarea i.v. a 30—50 μci ^{131}I-D. Diiodotirozină și colectarea urinii în următoarele 6 ore. Radioactivitatea în urină este analizată prin cromatografie pe hîrtie. În mod normal diiodotirozina este rapid deiodată, iar în urină se găsește mai puțin de 20% din ^{131}I în diiodotirozină, restul fiind excretat ca iod.

Diagnosticul bolilor tiroidiene

1. Indicii clinici

Toate semnele clinice ale hipotiroidiei și tireotoxicozei pot să se găsească atît la subiectul normal cît și în alte afecțiuni netiroidiene. Diferitele simptome considerate au însă o frecvență mult mai mare la bolnavii tiroidieni. Aceasta a condus la metoda „indicilor clinici" bazată pe următorul postulat: un bolnav are cu atît mai multe șanse de a fi atins de o oarecare maladie (hipertiroidie sau hipotiroidie în cazul nostru) cu cît prezintă mai multe dintre simptomele acestei afecțiuni. Au fost propuși mai mulți „indici clinici", de către diverse grupuri de cercetători. Fiecare dintre ele definește 3 zone: o zonă unde nu-s decît disfuncții tiroidiene (hiper sau hipo după tipul indexului), o zonă unde nu există decît subiecți normali și o zonă unde sînt atît normali cît și distiroidieni. Prezentăm în detaliu indicele Newcastle (25) pentru diagnosticul hipertiroidiei și indicele Billewicz (9) pentru cel al hipotiroidiei.

Indicile Newcastle

Se acordă scoruri pozitive sau negative unor simptome și semne pentru a se face o distincție între hiper- și eutiroidieni. Se dă, astfel, un punctaj pentru vîrsta la care au început tulburările, pentru prezența sau absența unui factor psihologic precipitant, verificări frecvente, anxietate anticipatorie severă, creșterea apetitului, prezența gușei, a sulfului tiroidian, exoftalmiei, retracției palpebrale, hiperkineziei, tremurăturilor și ritmului cardiac (tabel pg. 72). Examinatorul trebuie să fie familiarizat cu folosirea testului, să știe să conducă interogatoriul. Pentru ușurarea examenului, autorii dau cîteva precizări și indicații (exemplu de interogatoriu):

TABEL

INDEXUL NEWCASTLE

pentru diagnosticul clinic al hipertiroidiei (Gurney C. şi colab. —1970)

Simptomul sau semnul	Gradul	Scorul
1. Vîrsta pacientului la instalarea bolii	15—24 ani	0
	25—34 ani	+ 4
	35—44 ani	+ 8
	45—54 ani	+12
	55 şi peste	+16
2. Factor psihologic precipitant	prezent	— 5
	absent	0
3. Verificări frecvente	prezent	— 3
	absent	0
4. Anxietate anticipatorie	prezent	— 3
	absent	0
5. Apetit crescut	prezent	+ 5
	absent	0
6. Guşă (tiroidă palpabilă)	prezent	+ 3
	absent	0
7. Suflu tiroidian	prezent	+18
	absent	0
8. Exoftalmie	prezent	+ 9
	absent	0
9. Retracţie palpebrală	prezent	+ 2
	absent	0
10. Hiperkinezie	prezent	+ 4
	absent	0
11. Fine tremurături ale extremităţilor	prezent	+ 7
	absent	0
12. Puls (ritmul)	peste 90/min.	+16
	între 80—89/min.	+ 8
	sub 79/min.	0

SCOR —11 pînă la +23=Eutiroidie
SCOR +24 pînă la +39=Zonă nesigură
SCOR +40 pînă la +80=Hipertiroidie

— *Vîrsta subiectului.* Se va considera vîrsta avută de bolnav la începutul tulburărilor pe care le acuză.

— *Factorul psihologic precipitant.* Ştim că simptomele pe care le aveţi pot fi cauzate de o supărare sau un şoc. Puteţi să vă gîndiţi la o situaţie încordată sau supărare care ar fi provocat simptomele dv. (de exemplu neliniştea provocată de o boală fizică de care suferiţi dv.

Scanned with OKEN Scanner

sau o persoană apropiată, un necaz al unei rude sau prieten, supărări în privința banilor, incendii, schimbarea locuinței etc.)?

— *Verificări frecvente.* Înainte de apariția bolii dv. v-ați verificat mult activitățile? De exemplu, cînd ați încuiat ușa, aragazul etc., sau cînd ați avut de făcut socoteli, să întocmiți liste etc., ați revenit de obicei, de 2 sau 3 ori, pentru a verifica dacă le-ați făcut în mod corespunzător ?

— *Anxietate* (neliniște) pronunțată anticipatorie. Înainte de a vă îmbolnăvi vă indispuneați mult gîndindu-vă la lucrurile care vi s-ar putea întîmpla în viitor ? De exemplu, dacă trebuia să faceți ceva important (să țineți o cuvîntare unui public, să susțineți un examen sau să vi se ia un interviu în ceea ce privește meseria pe care o profesați, să faceți o vizită obișnuită unui stomatolog sau altui medic etc.) vă făceați probleme în această privință cu cîteva zile înainte de a avea loc respectivul eveniment ?

— *Apetit crescut.* Întrebarea „aveți poftă de mîncare ?“ se poate referi la faptul dacă apetitul este mai scăzut, normal sau excesiv.

— *Tiroidă palpabilă.* Glanda să fie mărită considerabil, să fie vizibilă și palpabilă.

— *Suflu tiroidian.* Se aude un sunet (murmur, zgomot) sistolic la nivelul istmului sau al lobilor tiroidei ; nu dispare prin compresiunea venei jugulare sau prin rotația capului. Este necesară o discretă apăsare a stetoscopului.

— *Exoftalmia.* Atunci cînd se vede sclerotica între limbul corneei și pleoapa de jos cu privirea fixă înainte.

— *Retracția pleoapei.* Atunci cînd sclerotica se observă între limbul corneei și pleoapa de deasupra, cu privirea fixă înainte ; privirea trebuie să fie relaxată.

— *Hiperkinezie.* Mișcările de îmbrăcare și dezbrăcare trebuie să fie neobișnuit de rapide și repezite, dînd impresia de acțiune repetată, risipă de energie și stîngăcie. Combinația între rapiditatea și inexactitatea mișcării este cea care ne interesează aici.

— *Fine tremurături ale extremităților.* Pacientului i se cere să întindă mîna depărtînd degetele, ținînd ochii închiși ; se va observa un tremur ușor.

— *Ritmul pulsului.* Se numără pe 1 minut la sfîrșitul consultației.

La sfîrșit se face suma algebrică a scorurilor marcate. Dacă totalul este cuprins între —11 și +23 subiectul este considerat eutiroidian și nu mai este necesar să fie explorat prin teste paraclinice pentru presupusa boală tiroidiană. Scorurile între +24 și +39 marchează o zonă de dubiu. Acestor bolnavi trebuie să li se practice unul

sau mai multe teste paraclinice, dintre cele expuse mai înainte. Între +40 și +80 indică siguranța hipertiroidiei. Eventualele explorări paraclinice pot fi practicate cu scopul de a avea un martor al evoluției clinice sub tratamentul ce va fi ales.

Indexul Billewicz

Se acordă, ca și în precedentul chestionar, scoruri pozitive sau negative pentru a se face o distincție între eutiroidieni și hipotiroidieni

TABEL

INDEXUL BILLEWICZ

pentru diagnosticul clinic al hipotiroidiei (Billewicz și colab. —1969)

Simptomul sau semnul	Grad	Scor
1. Diminuarea transpirației	Prezent	+ 6
	Absent	— 2
2. Piele uscată	Prezent	+ 3
	Absent	— 6
3. Intoleranță la frig	Prezent	+ 4
	Absent	— 5
4. Creștere în greutate	Prezent	+ 1
	Absent	— 1
5. Constipație	Prezent	+ 2
	Absent	— 1
6. Răgușeală (schimbarea timbrului vocii)	Prezent	+ 5
	Absent	— 6
7. Parestezii	Prezent	+ 5
	Absent	— 4
8. Surzenie (diminuarea acuității auditive)	Prezent	+ 2
	Absent	0
9. Lentoare în mișcări	Prezent	+11
	Absent	— 3
10. Piele aspră	Prezent	+ 7
	Absent	— 7
11. Piele rece	Prezent	+ 3
	Absent	— 2
12. Edem periorbital	Prezent	+ 4
	Absent	— 6
13. Puls	Sub 75/'	+ 4
	Peste 76/'	— 4
14. Reflexul Achilean	Reflex lent sau absent	+15
	Reflex normal sau rapid	— 6

SCOR sub —30 =Eutiroidie
SCOR între —29 și +19 =Zonă nesigură
SCOR peste +20 =Hipotiroidie

(tabel pg. 74). Şi în acest caz autorii dau o serie de indicaţii pentru facilitarea folosirii testului :

— *Diminuarea transpiraţiei.* Pacientul este întrebat dacă a observat o diminuare a sudoraţiei atunci cînd se află într-o cameră încălzită.

— *Piele uscată.* Aţi observat o uscăciune a pielii (spontan sau la scoaterea hainelor) ? A fost nevoie de vreun tratament pentru acest lucru ?

— *Intoleranţă la frig.* Aveţi preferinţe pentru o cameră caldă ? Folosiţi îmbrăcăminte în plus ? Folosiţi pături suplimentare ?

— *Creşterea în greutate.* Aveţi senzaţia că hainele v-au devenit strîmte ?

— *Constipaţie.* Scaunul este normal ? Folosiţi laxative ?

— *Răguşeală.* Aţi observat, sau au observat alţii, schimbarea timbrului vocii în vorbire sau la cîntat ?

— *Parestezii.* Aveţi senzaţia de furnicături, amorţeli, înţepături ?

— *Surzenie.* Aţi observat o diminuare a acuităţii auditive, o scădere progresivă a auzului ?

— *Mişcări lente.* Bolnavul este observat în timpul scoaterii şi îmbrăcării unei haine cu nasturi.

— *Piele aspră.* Medicul examinează mîinile, antebraţele, coatele, caută asprimi şi îngroşări ale pielii.

— *Piele rece.* Se compară temperatura mîinii bolnavului cu a examinatorului.

— *Edem periorbital.* Acesta trebuie să acopere proeminenţa malarului.

— *Ritmul pulsului.* Se numără pulsul timp de 1 minut.

— *Reflexul achilean.* Se apreciază clinic, aşezînd bolnavul pe un scaun cu mîinile pe speteaza acestuia. Se percută tendonul lui Achile şi se urmăreşte rapiditatea de mişcare a piciorului. Se face şi aici suma algebrică a scorurilor marcate. Cînd totalul se situează sub —30 subiectul este sigur eutiroidian. Între —29 şi +19 este zona de dubiu, bolnavii cuprinşi în această limită necesită a fi exploraţi prin unul sau mai multe teste paraclinice. Scorurile peste +20 indică siguranţa hipotiroidei. Explorările paraclinice nu sînt necesare decît pentru a avea un martor cantificabil al evoluţiei în urma terapiei instituite.

Scanned with OKEN Scanner

2. Bolile tiroidiene

Hipertiroidiile

— *Clasificare*

— Tireotoxicoze prin exces de factori cu acţiune tireotropă : boala Basedow (boala Graves, gușă difuză toxică) ; boala Basedow neonatală ; tumorile tireotrope hipofizare ; sindromul TSH ectopic.

— Tireotoxicoze prin secreţie autonomă tiroidiană : gușă multinodulară toxică ; adenomul toxic (guşa uninodulară toxică) ; adenomul şi carcinomul folicular tiroidian ; tiroiditele.

— Tireotoxicoze de natură exogenă : guşa nodulară cu hipertiroidie datorată iodului exogen (fenomenul Iod-Basedow) ; tireotoxicoza factice (exces exogen de hormoni tiroidieni).

— Tireotoxicoză prin secreţie endogenă extratiroidiană de hormoni tiroidieni : struma ovarii.

— *Diagnosticul paraclinic al diverselor forme clinice de hipertiroidie*

— Boala Basedow

Afecţiunea pare a avea o bază autoimună. Caracteristică este o grupare de semne extratiroidiene aproape specifice care nu sînt date

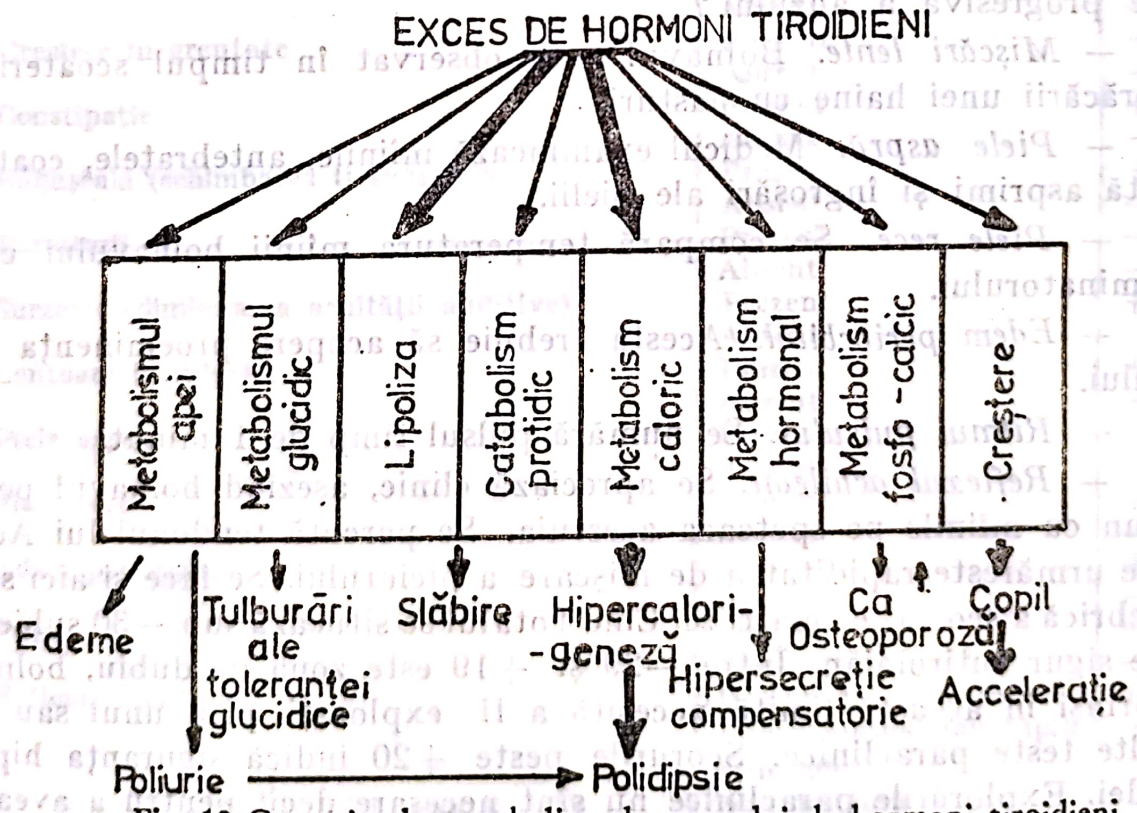


Fig. 10 Consecinţele metabolice ale excesului de hormoni tiroidieni *(după Linquette — 1975)*

de excesul de hormon tiroidian și care lipsesc în alte forme de tireotoxicoză : exoftalmia, edemul periorbital, acropachia, mixedemul pretibial etc. Afecțiunea poate surveni la un subiect cu tiroidă indemnă sau pe o gușă multinodulară eutiroidiană preexistentă. Consecințele metabolice ale excesului de hormoni tiroidieni și influența lor asupra diverselor sisteme este sumarizată în fig. 10 și 11.

Debutul afecțiunii poate fi lent sau — adesea — brusc, cu instalarea tabloului clinic în cîteva zile. Examenul clinic atent permite diagnosticul. Pentru facilitarea acestuia examinatorul poate folosi indexul Newcastle (vezi pg. 71). Se obișnuiește, deși nu este strict necesar, să se confirme diagnosticul de boală Basedow prin cel puțin unul sau două teste paraclinice. În caz de dubiu se folosesc mai multe asemenea teste. Nu toate acestea au aceeași putere discriminatorie între eutiroidism și hipertiroidism. Se consideră că determinarea radioiodocaptării la 3—4 ore și testele care măsoară concentrația sangvină a hormonilor tiroidieni

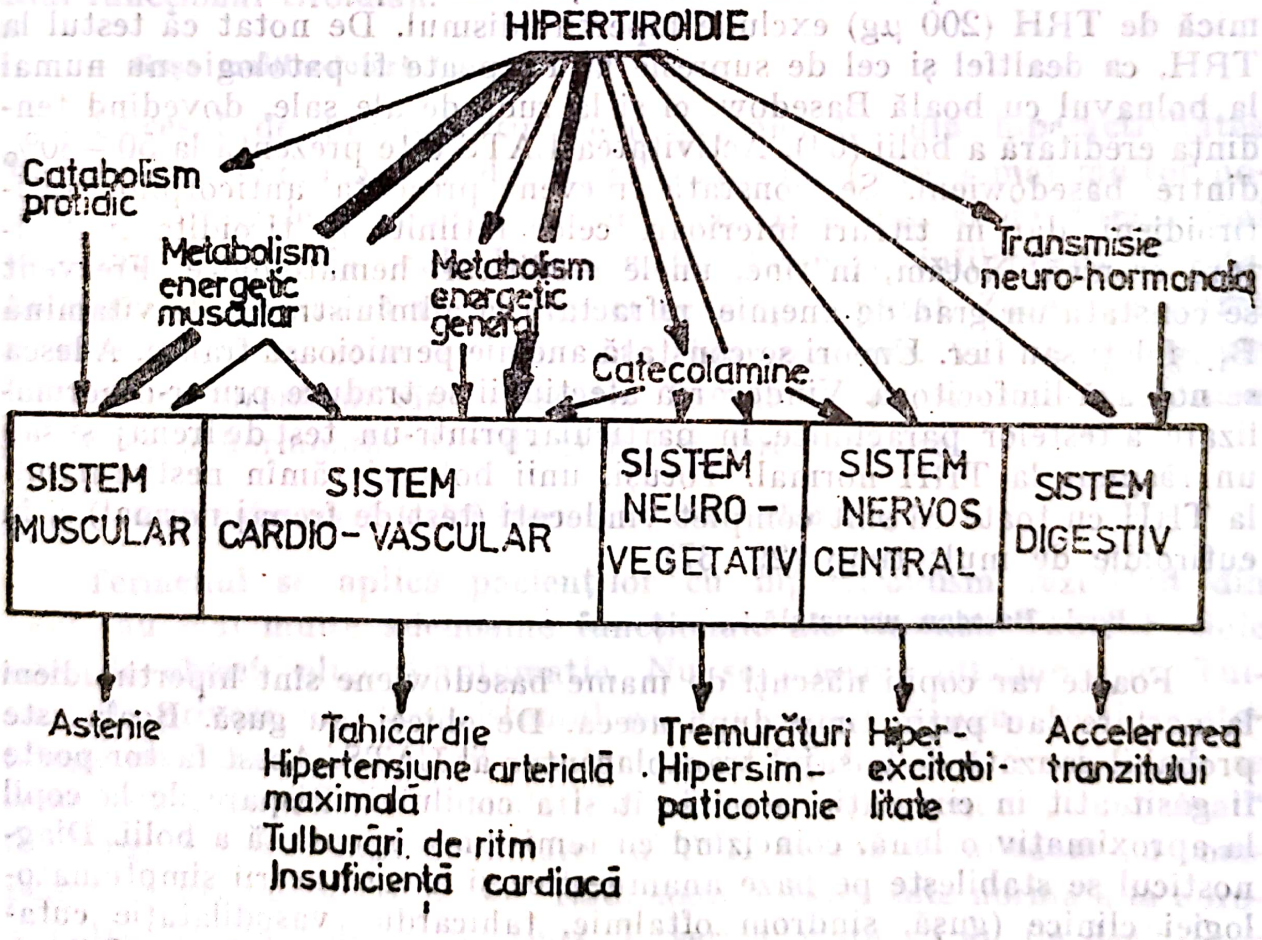


Fig. 11 Consecințele excesului de hormoni tiroidieni asupra diferitelor sisteme *(după Linquette — 1975)*

(vezi teste de eliberare a hormonilor tiroidieni, pg. 49) dau indicațiile cele mai bune. Uneori se poate întîlni o discordanță între T_4 și T_3. Se poate întîlni o valoare foarte mare a T_3 cu T_4 normală. În acest caz este vorba de „T_3-tireotoxicoză" (73), varietate biologică de hipertiroidie. Alteori se poate întîlni situația inversă, valoare mare izolată a tiroxinei („T_4- tireotoxicoză"). Testele care explorează răspunsurile periferice la hormonii tiroidieni (vezi pg. 56) au valoare diferită. Reflexograma achileană este cea mai folosită în prezent. în condițiile țării noastre. În cazuri de dubiu diagnostic se indică testul de supresie la triiodotironină (vezi pg. 65) care va permite distincția între o captare crescută de radioiod datorită unei deficiențe de iod în dietă și una datorată bolii Basedow. Valorile TSH sînt scăzute sau normale (vezi p. 12 „HIPOFIZA") Testul la TRH (vezi pg. 64) este negativ, neobservîndu-se o creștere a TSH după stimulare. Totuși, fenomenul este doză-dependent, unii pacienți cu hipertiroidism moderat putînd avea un răspuns la doze mari de TRH. Se poate considera totuși că un răspuns normal la o doză mică de TRH (200 μg) exclude hipertiroidismul. De notat că testul la TRH, ca dealtfel și cel de supresie la T_3, poate fi patologic nu numai la bolnavul cu boală Basedow, ci și la rude de ale sale, dovedind tendința ereditară a bolii (64). Activitatea LATS este prezentă la 50—80% dintre basedowieni. Se constată frecvent prezența anticorpilor antitiroidieni, dar în titruri inferioare celor întîlnite în tiroidita limfocitară cronică. Notăm, în fine, unele modificări hematologice. Frecvent se constată un grad de anemie, refractară la administrarea de vitamină B_{12}, folați sau fier. Uneori se constată anemie pernicioasă franșă. Adesea se notează limfocitoză. Vindecarea afecțiunii se traduce printr-o normalizare a testelor paraclinice, în particular printr-un test de frenaj și/sau un răspuns la TRH normal. Totuși, unii bolnavi rămîn nestimulabili la TRH cu toate că sînt complet vindecați (test de frenaj normal) și în eutiroidie de mult timp (29, 37).

— Boala Basedow neonatală

Foarte rar copiii născuți de mame basedowiene sînt hipertiroidieni la naștere sau puțin timp după aceea. De obicei, au gușă. Boala este probabil cauzată de pasajul transplacentar al LATS. Acest factor poate fi găsit atît în circulația mamei cît și a copilului. Dispare de la copil la aproximativ o lună, coincizînd cu remisiunea spontană a bolii. Diagnosticul se stabilește pe baze anamnestice și a constatării simptomatologiei clinice (gușă, sindrom oftalmic, tahicardie, vasodilatație cutanată etc.). Confirmarea o aduce dozarea hormonilor în sînge. Unii recomandă chiar un test scurt de radioiodocaptare.

Scanned with OKEN Scanner

— **Hipertiroidia secundară tumorilor hipofizare tireotrope**

După punerea la punct a dozării radioimunologice a TSH au fost diagnosticate un număr de tumori hipofizare secretoare de tireotrop. Această formă clinică de hipertiroidie este extrem de rară. Caracteristice sînt valorile mari de TSH şi eventual sindromul tumoral hipofizar.

— **Sindromul TSH ectopic**

Hipertiroidia poate fi asociată unei boli maligne. De obicei este vorba de o coincidenţă întîmplătoare a două boli comune. Rareori însă hipertiroidia este produsă de un factor TSH-like produs de tumori gastrointestinale, carcinoame bronhogene sau tumori trofoblastice (molă hidatiformă sau choriocarcinom la femeie, carcinom embrionar testicular la bărbat). TSH-ul tumoral pare a fi imunologic diferit de TSH-ul normal. Determinarea activităţii TSH prin metoda biologică arată valori foarte crescute. Tratamentul neoplaziei normalizează profilul funcţional tiroidian.

— **Guşa multinodulară toxică**

Excesul de hormoni tiroidieni provine fie din hiperactivitatea ţesutului paranodular, fie din hiperfuncţia unui sau a mai multor noduli. Simptomele tireotoxicozei sînt mai insidioase şi de durată mai îndelungată decît în boala Basedow. Oftalmopatia infiltrativă lipseşte. Scintigrama tiroidiană are un aspect neomogen, pătat. Zone hiperactive se învecinează cu zone izo, hipo sau chiar inactive. Valorile serice ale hormonilor tiroidieni sînt crescute. Testele ce explorează activitatea periferică a hormonilor tiroidieni indică tireotoxicoza.

— **Guşa uninodulară toxică (adenomul toxic—Plummer)**

Termenul se aplică pacienţilor cu hipertiroidism rezultînd din unul sau mai multe adenoame funcţionale ale tiroidei. Tabloul clinic este, de obicei, oligo-simptomatic. Nu se notează oftalmopatie. Tulburările privesc mai des sistemul cardiovascular. Diagnosticul se stabileşte pe baza iodocaptării combinată cu scintigrafia. Scintigrama se repetă după supresie cu triiodotironină în caz de adenom „compensat“ (vezi pg. 65) sau după stimulare cu TSH în caz de adenom „decompensat“ (vezi pg. 63) (fig. 12). Radioiodocaptarea este normală la aproximativ jumătate dintre pacienţi, T_4 serică poate să nu fie decît uşor crescută. Valorile T_3 serice sînt crescute.

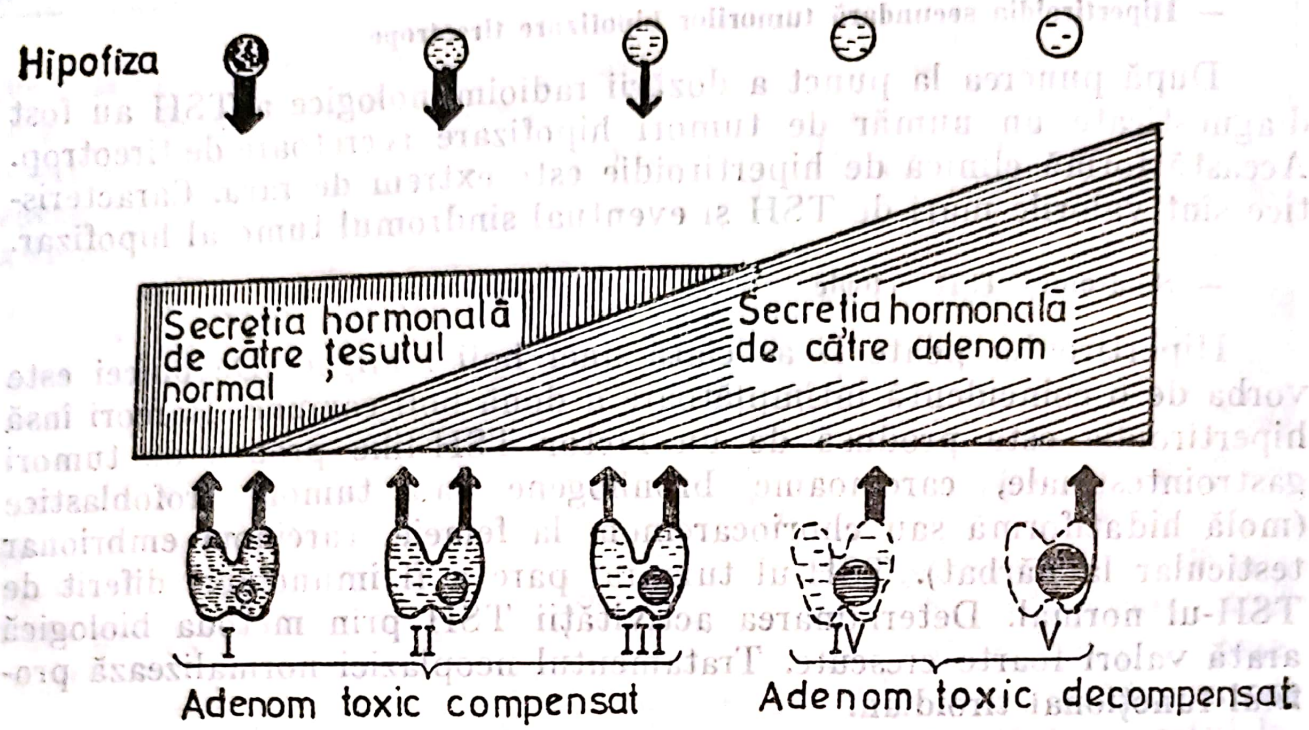


Fig. 12 Fazele evolutive ale dezvoltării unui adenom toxic tiroidian *(după Bay — 1965)*

— **Carcinomul tiroidian** (vezi și pg. 94)

Carcinoamele tiroidiene sînt rar hormono-secretante. Totuși au fost publicate mai multe cazuri cu hipertiroidism, în particular în cazul carcinomului folicular bine diferențiat, cu metastaze la distanță. Diagnosticul este histologic.

— **Tiroiditele** (vezi și pg. 91)

Tiroidita subacută (De Quervain) parcurge o fază clinică de hipertiroidism, corespunzînd procesului distructiv tiroidian (stadiul I sau faza tireotoxică), cu o durată 1—2 luni. Tabloul clinic, testele paraclinice specifice și proba terapeutică permit diagnosticul.

Tiroidita Hashimoto poate prezenta manifestări de tip hipertiroidian. Relațiile dintre tiroidita limfocitară cronică și boala Basedow sînt complexe. Boala Basedow a fost observată la bolnavi cu tablou histologic clasic de tiroidită cronică. Au fost citate mai multe perechi de gemeni monozigoți din care unul avea boală Basedow iar celălalt tiroidită limfocitară cronică. Au fost observate cazuri de boală Basedow progresînd tardiv, în mod spontan, spre hipertiroidism idiopatic. Au fost descrise cazuri de tiroidită Hashimoto cu evoluție spre hipotiroidie și care tardiv fac tireotoxicoză. Cele două afecțiuni pot

reprezenta manifestări diferite ale unei tulburări autoimune comune. Testele paraclinice vor fi diferite în funcție de stadiul evolutiv al tiroiditei. În faza hipertiroidiană valorile serice ale hormonilor tiroidieni sînt crescute. Cercetarea titrului anticorpilor antitiroidieni (vezi pg. 67) și eventual citodiagnosticul permit afirmarea afecțiunii (pg. 70).

Tiroidita supurativă acută parcurge un stadiu de hipertiroidism pasager prin pasaj în circulație de hormoni tiroidieni. Tabloul inflamator permite însă ușor diagnosticul.

Tiroidita bacilată, afecțiune extrem de rară, se poate acompania de un hipertiroidism. Trei din cele șase cazuri din statistica Clinicii Endocrinologice Iași (49) prezentau acest tablou. Diagnosticul este afirmat mai ales de izolarea bacilului Koch și de leziunile anatomopatologice.

— Tireotoxicoza indusă de iod („Iod—Basedow")

Administrarea de iod la gușați în regiunile cu deficit al acestui element poate determina apariția, la unii bolnavi, a hipertiroidiei. Glanda hiperplaziată poate continua să capteze iod chiar după ce deficitul iodat a fost corectat, rezultînd o hiperproducție hormonală. Mai frecvent însă, tulburarea pare explicată de preexistența de noduli tiroidieni care nu pot produce hormoni tiroidieni în exces atît timp cît iodul este deficitar. De îndată ce aportul iodat crește, nodulii sintetizează cantități excesive de hormoni și induc manifestări tireotoxice. Diagnosticul se pune pe baze clinice și anamnestice.

— Tireotoxicoza factice

Unii bolnavi, de obicei nevrotici, savurează efectele excesului de hormoni tiroidieni și-și autoadministrează asemenea preparate. Diagnosticul este ușor prin constatarea semnelor tireotoxicozei și o supresie a captării radioiodului la nivel tiroidian. Valorile PBI, ale T_4 și T_3 pot fi crescute, normale sau scăzute în funcție de preparatul hormonal folosit: T_4, extract tiroidian sau T_3.

— Struma ovarii

Hiperproducția de hormoni tiroidieni poate fi, extrem de rar, dată de un țesut tiroidian prezent într-o gușă ovariană (struma ovarii — teratom ovarian). Majoritatea pacientelor au o tumoră ovariană asimptomatică sau însoțită de ascită. Circa 20% sînt maligne. Cînd apare tireotoxicoza. captarea tiroidiană va fi suprimată iar scintigrama efectuată la acest nivel va indica țesut tiroidian ectopic.

Scanned with OKEN Scanner

— **Exoftalmia endocrină**

Se vorbește de oftalmopatie endocrină cînd exoftalmia, edemul pleoapelor și paralizia mușchilor oculari sînt singurele simptome sau simptomele predominante ale unei maladii a tiroidei. Simptomele oculare sînt de obicei asociate cu semne clinice de hipertiroidie (vezi boala Basedow, pg. 76). Ele preced uneori hipertiroidia și persistă uneori după remisiunea hipertiroidiei. Există forme de oftalmopatie endocrină în care nici clinica și nici examenele complimentare nu permit să se pună în evidență o hipertiroidie. Diagnosticul de oftalmopatie endocrină este cert cînd: testul de frenaj prin T_3 este negativ (vezi pg. 65); $PB^{131}I$ seric este superior cifrei de 0,3% (vezi pg. 50); se poate pune în evidență EPF în ser (vezi pg. 70); nu se observă creștere a TSH după administrarea de TRH (vezi pg. 64); T_4 totală în ser (pg. 50) este normală iar T_3 totală (pg. 52) moderat crescută; se constată (frecvent) prezența anticorpilor antitireoglobulină (pg. 67). Folosindu-se testul de hemoaglutinare a hematiilor tanate cu antigen lacrimal, au fost uneori detectați anticorpi împotriva unor fracții lacrimale (69).

Hipotiroidia

Clasificare

— Hipotiroidismul primar: aplazia sau ectopia țesutului tiroidian; erorile înnăscute în sinteza hormonală și în răspunsul țesuturilor țintă; cretinismul endemic — varianta hipotiroidiană; mixedemul idiopatic (tiroidita limfocitară cronică — varianta atrofică); hipotiroidia iatrogenă — chirurgicală, radio-iod, iradiere externă, blocante ale biosintezei hormonale (thionamide, perclorat, iod, litium etc.).

— Hipotiroidismul secundar: deficitul de TSH; deficitul de TRH.

Diagnosticul paraclinic al diverselor forme clinice de hipotiroidie

Simptomatologia hipotiroidiei este extrem de polimorfă, depinzînd în mare parte de intensitatea atingerii tiroidiene și de vechimea procesului morbid (Fig. 13 și 14). Vîrsta subiectului este, de asemenea, un factor de prim ordin de care depinde tabloul simptomatic. Semnele clinice caracteristice permit de multe ori un diagnostic clinic. Folosirea indicilor clinici facilitează acest diagnostic (vezi indice Billewicz — pg. 74). În hipotiroidismul copilului este afectat procesul de creștere și dezvoltarea psihică.

Scanned with OKEN Scanner

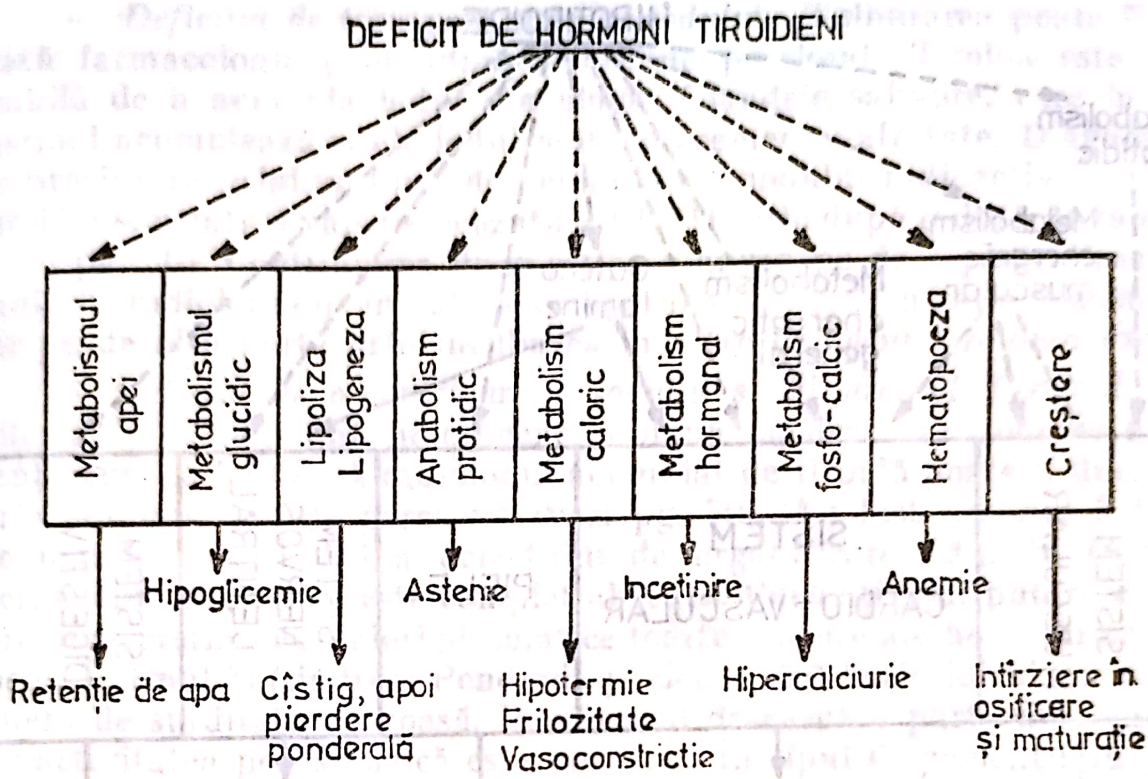


Fig. 13 Consecințe metabolice ale unui deficit de hormoni tiroidieni *(după Linquette — 1975)*

— **Hipotiroidia primară**

a) **Aplazia sau ectopia tiroidiană**

Este una dintre cele mai frecvente cauze ale hipotiroidiei la copil. Examenul scintigrafic permite de multe ori descoperirea de țesut tiroidian ectopic la copiii considerați atireotici. Cea mai frecventă ectopie este așa-numita gușă retrolinguală. Sediul ectopiei poate fi situat la orice nivel al ductului tireoglos și chiar departe de sediul normal al glandei, la nivel mediastinal, de exemplu. În primii ani de viață, stimularea intensă a țesutului tiroidian ectopic este suficientă pentru a menține un eutiroidism limitat. Cînd însă necesitățile organismului cresc, de exemplu la pubertate, hipotiroidia devine manifestă clinic. Turnoverul radioiodului este accelerat în țesutul ectopic hiperstimulat. Scintigrama poate fi efectuată numai în fazele precoce ale captării. Din aceleași motive, $PB^{131}I$ este destul de crescut la 24 ore. Aplazia unilaterală a unui lob tiroidian este rară. Ea poate fi eventual simulată de un adenom autonom decompensat (vezi pg. 79). Testul la TSH (vezi pg. 63) permite diferențierea.

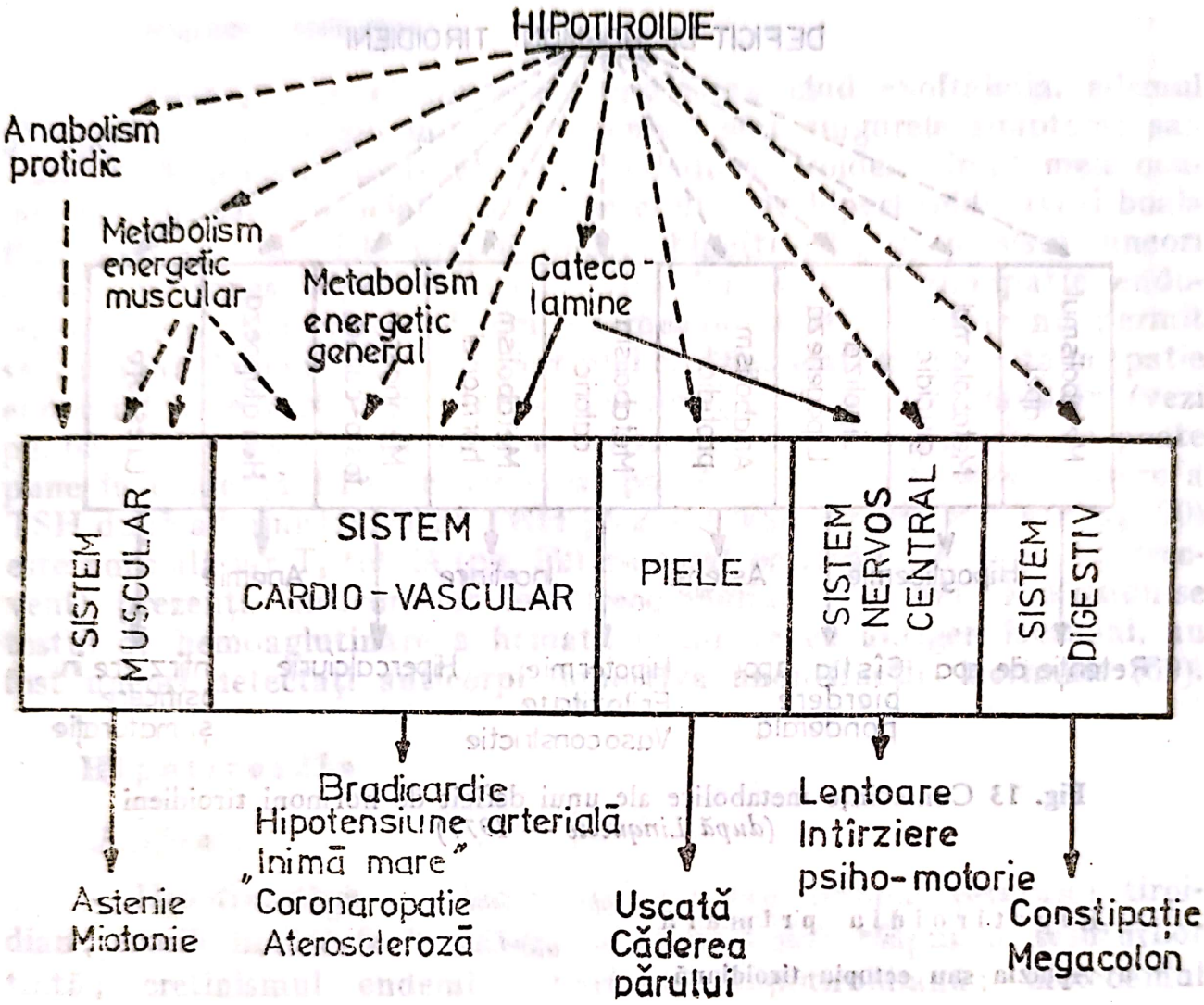


Fig. 14 Consecințele deficitului de hormoni tiroidieni asupra diferitelor sisteme *(după Linquette — 1975)*

b) Erorile înnăscute în sinteza hormonală și în răspunsul țesuturilor țintă

Biosinteza hormonală tiroidiană parcurge mai multe etape, fiecare dintre ele putînd fi, teoretic, sediul unui defect ereditar. Toate defectele sînt de tip recesiv autosomal. Tabloul clinic este similar în multe dintre defecte, cu excepția lipsei peroxidazei care se asociază frecvent cu surzenie (sindrom Pendred). Uneori gușa este prezentă la naștere dar apare de obicei în timpul primei copilării și este foarte mare. Hipotiroidismul poate fi de intensitate medie sau marcată, dar rar atinge severitatea celui din aplazia congenitală a tiroidei. Se poate afirma că prezența unei guși mari însoțită de hipotiroidie la copil orientează diagnosticul spre un defect ereditar. Pînă în prezent sînt cunocute următoarele tulburări de acest tip :

— *Deficitul de transport activ al iodului*: Tulburarea poate fi imitată farmacologic prin administrare de perclorat. Tiroida este incapabilă de a acumula iodul din sînge. Glandele salivare, care în mod normal acumulează și ele iodul, sînt, de asemenea, afectate. Diagnosticul se precizează printr-o lipsă de acumulare a iodului radioactiv la nivelul tiroidei și printr-o valoare scăzută a PB^{131}I seric după o doză de radioiod (vezi pg. 50). Confirmarea diagnostică o aduce, pe de o parte, lipsa acumulării radioiodului în salivă comparativ cu concentrația plasmatică, iar pe de altă parte prin incubarea in vitro de țesut tiroidian excizat.

— *Defectul de organificare a iodului și Sindromul Pendred*: Manifestările clinice sînt heterogene. Comun tuturor cazurilor este prezența gușii și faptul că radioiodul acumulat de tiroidă poate fi descărcat prin administrare de perclorat (vezi pg. 70). Au fost descrise 3 tipuri de manifestare clinică a defectului de organificare (26). În tipul A, peroxidaza tiroidiană este complet absentă. Pacienții sînt puternic hipotirodieni, cretini, cu valori plasmatice foarte scăzute ale hormonilor tiroidieni. În tipul B (sindrom Pendred), pacienții sînt eutiroidieni, au gușă și suferă de surditate nervoasă. Percloratul descarcă o parte din radioiod iar activitatea peroxidazică este normală. În tipul C, pacienții au gușă, sînt eutiroidieni, au o descărcare parțială la perclorat și o activitate peroxidazică anormală. O parte dintre pacienții cu tulburare de organificare au o secreție de triiodotironină predominentă, ceea ce explică menținerea eutiroidiei chiar în aceste condiții.

— *Defectul de cuplare a iodotirozinelor*: Acești bolnavi au gușă, hipotiroidie moderată și o captare tiroidiană de radioiod crescută. O mare parte din radioiodul captat de tiroidă este eliberat sub formă nonhormonală. Diagnosticul de insuficiență a cuplării se bazează pe excluderea altor defecte și pe demonstrarea prezenței mono- și diiodotirozinei marcate și a lipsei tiroxinei în țesutul tiroidian excizat după administrarea de radioiod. Acest tip de distribuție a iodului poate fi simulat de deficitul iodat, dar măsurarea conținutului tiroidian și urinar de ^{127}I permite diagnosticul.

— *Defectul de iodotirozin-dehalogenază*: Lipsa dehalogenazei împiedică reutilizarea iodului din MIT și DIT care nu au participat la sinteză hormonală. Acest iod va fi eliminat prin urină. Bolnavii au gușă, hipotiroidie mai mult sau mai puțin marcată, întîrziere mintală. Captarea radioiodului la nivel tiroidian este crescută și turnoverul său este rapid. Iodotirozine marcate, normal absente, se găsesc în urină. Diagnosticul este confirmat prin administrare de mono- sau diiodotirozină marcată cu ^{131}I (vezi pg. 71). Deoarece deficitul sever de iod

în dietă poate determina aceleaşi tulburări clinice şi aceleaşi valori ale turnoverului radioiodului, această tulburare va fi exclusă cu atenţie prin măsurarea ^{127}I în urină, înainte ca diagnosticul de deficit de iodotirozin-dehalogenază să fie acceptat.

— *Sinteza deficitară sau anormală a tiroglobulinei*: Unii pacienţi au o tiroglobulină cu proprietăţi fizico-chimice alterate, alţii nu au deloc iodoproteine distincte, iar alţii sintetizează şi iodează albumină care în tiroidele normale este prezentă numai în cantităţi mici. Clinic, pacienţii sînt hipotiroidieni sau eutiroidieni la limită şi au gușă. Captarea radioiodului este mare. Diagnosticul se face prin examinare biochimică a ţesutului tiroidian excitat. Trebuie ţinut cont că toate situaţiile ce duc la stimulare TSH intensă (deficit iodat sau alte erori înnăscute în sinteza hormonală) induc o gușă hiperplazică cu depleţie de coloid şi tireoglobulină. Aceste cauze de depleţie în tireoglobulină vor trebui riguros excluse înainte de a se accepta diagnosticul de deficit de sinteză.

— *Iodopeptide serice anormale*: S-au identificat substanţe iodate anormale care migrează cu albumina pe hîrtia electroforetică. Hidroliza cu tripsină a acestor peptide dă mono- şi diiodotirozină. Bolnavii sînt hipotiroidieni, au întîrziere mintală, gușă şi valori mari ale PBI. Mare parte din iodul seric al acestor bolnavi nu este extractibil în butanol (tiroxina este extrasă aproape 100% în butanol). Asemenea iodopeptide serice anormale se mai găsesc în serul bolnavilor cu tiroidită limfocitară cronică, în cancerul tiroidian şi uneori şi în gușa endemică.

— *Erori înnăscute rare*: S-au descris cazuri de lipsă de răspuns a tiroidei la TSH (atît in vivo cît şi in vitro). În această situaţie pacientul este hipotiroidian, dar nu are gușă. Au fost observaţi bolnavi cu gușă, hipotiroidie ușoară, surditate şi valori mari ale hormonilor circulanţi. S-a notat o insensibilitate a organelor ţintă la acţiunea hormonilor tiroidieni. A fost descrisă şi lipsa proteazei tiroidiene. Sinteza tiroxinei este normală dar eliberarea hormonilor din tireoglobulină este afectată. Clinic, bolnavul prezintă gușă şi surdomutism.

c) Gușa endemică şi cretinismul endemic — varianta hipotiroidiană

Termenul de cretin endemic se aplică subiecţilor cu deficit mintal născuţi în ariile de gușă endemică şi care prezintă unele din următoarele manifestări: tulburări neuro-musculare ireversibile, anomalii ale vorbirii şi auzului conducînd uneori la surdomutism, afectarea dezvoltării somatice, hipotiroidism. Singura tulburare constantă în cretinism este deficienţa mintală. Hipotiroidia nu este obligatorie. Proporţia cretinilor hipotiroidieni variază de la o zonă la alta, dar este în general mică. Multe dintre semnele cretinismului endemic sînt dependente

de hipotiroidismul concomitent. Prezintă un nanism disproporționat, cu extremități mici. Apar modificări osoase caracteristice hipotiroidiei (vezi pg. 89). La cretinii eutiroidieni modificările testelor funcționale tiroidiene sînt asemănătoare celor din gușa endemică (vezi pg. 90). În general, diagnosticul este ușor. Copiii cu cretinism endemic vor fi diferențiați de cei cu hipotiroidie congenitală, aplazie tiroidiană, alte cauze de deficiență mintală (cum ar fi sindromul Down). Ținînd cont de frecvența mare a mixedemului congenital (1/5000 nou-născuți), se impun măsuri organizate de depistare. Asociația europeană pentru studiul tiroidei recomandă un program adecvat (68):

— diagnosticul precoce al hipotiroidiei congenitale bazat numai pe date clinice este foarte dificil; diagnosticul poate fi precis prin evaluarea funcției tiroidiene în prima zi de viață;

— dacă tratamentul nu se instituie foarte precoce, rezultă o întîrziere mintală ireversibilă, cu toate consecințele ce decurg de aici pentru subiect și familia sa;

— costul unui program de depistare (screening) este mai mic decît cel pe care statul l-ar face pentru întreținerea acestor bolnavi în instituții adecvate;

— tratamentul este simplu și ieftin;

— pentru ca programul să fie aplicabil este necesar ca legislația să impună: cooperare profesională a corpului medical și paramedical pentru a participa la programul de depistare, să garanteze calitatea examenelor în laboratoare bine dotate, să realizeze o strînsă legătură între unitatea de diagnostic și cea de tratament.

Se indică ca programul de depistare să fie asociat cu alte programe de screening a bolilor congenitale, organizarea unei unități de diagnostic să se facă pentru o populație de 2—4 milioane de locuitori și să fie atașată unui laborator unde se pot face explorări de confirmare. În general, ca metodă screening se folosește dozarea T_4 și/sau a TSH. S-au descris metode relativ facile și puțin costisitoare (42). S-a propus și determinarea rT_3 (33), dar această metodă nu oferă avantaje suplimentare.

d) Mixedemul idiopatic

Este forma cea mai comună a hipotiroidiei spontane a adultului, rezultanta unui proces inflamator cronic autoimun. La marea majoritate a bolnavilor se pun în evidență anticorpi antitiroidieni. Tiroida este mică (sub 20 g), cu tendință la fibrozare. Tabloul clinic este evocator (vezi indicele Billewicz, pg. 74). Valorile testelor de captare ti-

roidiană (vezi pg. 47), ale celor de eliberare a hormonilor tiroidieni (vezi pg. 49) ca și ale celor ce analizează răspunsul țesuturilor periferice (vezi pg. 56) sînt caracteristice. Tiroida nu răspunde la stimularea tireotropă (vezi pg. 63). Valorile TSH sînt crescute, chiar în faza precoce și frustă a afecțiunii (vezi pg. 12 „HIPOFIZA").

e) **Hipotiroidia iatrogenă**

Hipotiroidia poate fi indusă atît de factori care distrug parenchimul tiroidian (terapia cu radioiod, iradierea externă, intervenția chirurgicală) cît și de o serie de preparate medicamentoase (supradozarea antitiroidienelor de sinteză, percloratul, iodul în doze mari, litiumul, aminogluthetimida). Uneori, pe lîngă factorii menționați se constată concomitent și un proces autoimun. Anamneza, examenul clinic și testele paraclinice vor stabili diagnosticul. În general în hipotiroidismul primar, valorile T_4 sînt foarte variabile, de la cantități la limita inferioară a normalului, la cifre nedozabile. T_3 este mai puțin scăzută decît T_4 deoarece valorile mari de TSH induc o secreție preferențială a triiodotironinei. Administrarea TSH nu crește radioiodocaptarea și nici valorile serice ale T_4. TSH-ul este întotdeauna foarte crescut, chiar în cazuri fruste, fiind cel mai sensibil test de insuficiență tiroidiană. Răspunsul la TRH este exagerat. De notat că în primele luni ale terapiei de substituție cu hormoni tiroidieni, interrelațiile hipofizo-tiroidiene variază mult, în funcție de severitatea hipotiroidiei, răspunsurile la diversele teste dinamice putînd fi diferite (3). Dintre testele ce explorează acțiunea periferică a hormonilor tiroidieni, înregistrarea duratei reflexului achilean (pg. 58) are valoarea cea mai mare, atît în diagnosticul afecțiunii, cît și — mai ales — în urmărirea eficienței măsurilor terapeutice.

— **Hipotiroidia secundară**

Deficitul tiroidian poate fi secundar unei leziuni hipofizare sau hipotalamice, sau secreției unui TSH inactiv biologic (16). Insuficiența hipofizară totală (vezi pg. 25) este ușor de diagnosticat. Deficitul izolat de TSH este imposibil de diferențiat de insuficiența tiroidiană primară numai prin examen clinic sau prin explorări de rutină. TSH-ul plasmatic este crescut în hipotiroidia primară și scăzut în cea secundară. Hipotiroidienii primari nu răspund semnificativ la TSH (vezi pg. 63), pe cînd cei cu afectare hipotalamo-hipofizară au un răspuns normal. Diagnosticul diferențial este important, deoarece în caz de hipopituitarism cu insuficiență suprarenală secundară trebuie corectat mai întîi deficitul cortizolic și ulterior cel tiroidian, pentru a se evita inducerea

Scanned with OKEN Scanner

unei crize adrenale acute. Leziunile hipotalamice, cu deficit consecutiv de TRH pot fi diagnosticate prin constatarea semnelor de hipotiroidie cu valori scăzute de TSH și răspuns pozitiv la testul la TRH (vezi pg. 64). În hipotiroidia de cauză hipotalamo-hipofizară glanda tiroidă își păstrează un oarecare grad de funcție autonomă, așa încît insuficiența este rareori așa de severă ca în mixedemul primar. În insuficiența completă a glandei tiroide, metabolismul bazal poate scădea la —40%, în timp ce în cea secundară este rareori sub —30%. Prezența anticorpilor antitiroidieni este un suport puternic pentru diagnosticul de hipotiroidism primar. Colesterolul seric este crescut mai puțin în mixedemul secundar, dar acest semn are mică valoare diagnostică în cazurile particulare. De notat că mixedemul primar îndelungat poate afecta funcția adenohipofizară.

— Criterii radiologice osoase ale hipotiroidiei infantile

Întîrzierea dezvoltării dentare: Se notează o întîrziere în erupția dentară și a calcificării mugurilor dentari.

Întîrzierea maturării osoase: Interesînd ansamblul scheletului, această întîrziere este pusă în evidență în special prin studiul osificării tarso-carpo-epifizare. Compararea acesteia cu tabelele de maturație scheletică normală (vezi Anexa I „Apariția punctelor secundare de osificare", pg. 281), relevă că întîrzierea în hipotiroidie este constantă, simetrică și totdeauna considerabilă. Vîrsta osoasă este mai afectată decît vîrsta statural ă. Acest studiu permite să se determine gravitatea insuficienței tiroidiene, diferența între vîrsta osoasă și cea statural ă fiind cu atît mai mare cu cît hipotiroidia este mai profundă. Se poate aprecia și data instalării deficitului hormonal: absența punctelor epifizare normal prezente la naștere (femural inferior, tibial superior și cuboidian) permit să se considere că hipotiroidia datează din viața intrauterină.

Disgenezia epifizară: Punctele epifizare ale oaselor lungi și ale micilor oase tarsiene și carpiene nu au aspectul omogen și dens, caracteristic, ci fragmentat, neuniform. Chiar cînd se produce fuziunea acestor diferite fragmente într-un centru unic persistă un aspect pătat al acestuia. Și această imagine quasipatognomonică a hipotiroidiei primare permite, de asemenea, după topografie, să se dateze debutul afecțiunii. Fragilitatea osoasă observată la nivelul capului femural favorizează apariția unei coxa plana, mai rar a unei coxa vara sau a unei luxații de șold.

Disgeneziа metafizară: Se traduce printr-o linie de osificare neregulată, crenelată, vizibilă în particular la nivelul colului femural şi extremităţii inferioare a radiusului şi cubitusului.

Dismorfiile osoase: Se notează: deformaţii vertebrale (ancoşe pe vertebrele dorsale), scurtarea bazei craniului, întîrziere în pneumatizarea sinusurilor frontale şi sfenoidal, deschiderea persistentă a unghiului sfenoido-clivic, densificarea bazei craniului şi contururilor orbitare, a scheletului membrelor (cu îngroşare exagerată a corticalelor oaselor lungi, benzi metafizare transversale, aspect încercuit al oaselor carpo-tarsiene). Se realizează în ansamblu un aspect de osteopetroză.

Guşa endemică (eutiroidiană) şi cretinismul endemic

Cele două entităţi nosologige sînt legate prin patogenia lor în care deficitul de iod în dietă joacă un rol dominant, dar nu exclusiv. *Guşa endemică* este o manifestare a unui deficit moderat de iod şi poate apare în zone unde un există cretinism endemic. *Cretinismul endemic* se observă numai în zona de gușă endemică şi reprezintă o manifestare a unui deficit sever de iod. Deficitul iodat determină un nivel scăzut de hormoni tiroidieni şi un exces consecutiv de TSH. Stimularea tireotropă continuă determină o mărire de volum a tiroidei, la început difuză iar mai tîrziu multinodulară. Clinic, guşa endemică eutiroidiană determină puţine tulburări. Guşile nodulare mari pot determina severe tulburări de compresiune. Pentru uşurinţa descrierii clinice se foloseşte o clasificare a mărimii guşii în 4 grade diferite (50): gradul 0 — glandă nepalpabilă, nevizibilă, cu un volum mai mic decît de 4 ori cel normal (vezi pg. 66, calcularea volumului unei guşi); gradul I — glandă palpabilă, de obicei nevizibilă, cu un volum mai mare de 4 ori decît cel normal; gradul II — glandă palpabilă şi uşor vizibilă; gradul III — guşă foarte mare, uşor vizibilă de la oarecare distanţă. Marca paraclinică a unei guşi prin deficienţă de iod este o captare tiroidiană de radioiod crescută, coexistînd cu un status clinic eutiroidian, documentat de o reflexogramă achileană şi un metabolism bazal normal. Testul de frenare cu triiodotironină (vezi pg. 65) este pozitiv. Tiroxina serică poate fi la limita inferioară a normalului sau scăzută. Triiodotironina este normală sau crescută, explicînd eutiroidismul (tiroida secretă preferenţial T_3 prin hiperstimulare tireotropă), indiferent de vîrsta bolnavului (28). Uneori subiecţii sînt hipotiroidieni. Contrar situaţiilor observate în condiţii fiziologice, funcţia tiroidei materne în regiunile de endemie severă este un indicator bun al funcţiei tiroidei nou-născutului (66). Pentru detalii privind cretinismul endemic vezi pg. 86.

Scanned with OKEN Scanner

Guşa eutiroidiană sporadică (guşa „simplă")

Guşa eutiroidiană se poate întîlni şi în zone cu aport iodat normal. Guşa poate fi difuză sau nodulară. Etiologia este obscură. Conţinutul în iod a glandei în totalitate este normal, dar iodul per gram de glandă şi gradul de iodare a tiroglobulinei sînt scăzute, ca în guşa endemică. Tiroida este capabilă să acumuleze iodul dar există unele defecte în metabolismul intratiroidian al iodului. Nu au fost totuşi găsite anomalii tipice enzimatice ca în defectele din gușile familiale (vezi pg. 84). Valorile TSH sînt crescute, explicînd producerea hipertrofiei tiroidiene. Pe lîngă mecanismele deja enumerate, guşa simplă eutiroidiană mai poate fi indusă de numeroşi alţi factori: antitiroidienele de sinteză, sulfamide, PAS, rezorcina, hidantoine sulfurate, colchicină, estrogeni, estro-progestative (contraceptive hormonale). Unele maladii sau situaţii ce perturbă eliminarea sau utilizarea iodului pot, de asemenea, produce guşă: alăptarea prelungită, mari sindroame diareice, sindroame nefrotice etc. Anamneza permite diagnosticul. Proba formală o va aduce retrocedarea guşii la întreruperea medicamentului incriminat sau după tratamentul afecţiunii cauzale.

Tiroiditele

— *Clasificare* (după Werner S. C., 1969, modificat)

Clasificarea Asociaţiei americane pentru studiul tiroidei	Sinonime
Tiroidita subacută sau acută nesupurativă	— Tiroidita granulomatoasă — Tiroidita cu celule gigante — Tiroidita de Quervain — Tiroidita pseudo-tuberculoasă — Tiroidita urliană
Tiroidita limfocitară cronică	— Tiroidita Hashimoto — Struma lymphomatosa — Tiroidita autoimună — Guşa limfadenoidă — Guşa limfoidă — Inflamaţie limfo-hipertrofică
Tiroidita cronică invazivă fibroasă	— Tiroidita Riedel
Tiroidita supurativă acută	— Tiroidita acută infecţioasă cu germeni banali.
Tiroiditele nesupurative cronice datorate infecţiilor specifice (tuberculoză, sifilis).	— Tiroidite subacute sau cronice cu germeni specifici.

Tiroidita acută sau subacută nesupurativă (De Quervain)

Din punct de vedere clinic și fiziopatologic afecțiunii i se descriu 4 stadii evolutive : stadiul I (faza tireotoxică) caracterizată prin toxicitate acută, durere, sete, tiroidă sensibilă și fenomene hipertiroidiene, cu durata de 1—2 luni ; stadiul II durează 1—3 săptămîni și se caracterizează, din punct de vedere funcțional, prin eutiroidie ; stadiul III este faza de hipotiroidie și durează 2—4 luni (uneori se poate prelungi pînă la 7 luni și prezintă dificultăți majore de diagnostic cu mixedemul permanent) ; stadiul IV corespunde revenirii la normal. Viteza de sedimentare a hematiilor este întotdeauna foarte crescută, uneori cu valori extreme. Leucocitoză moderată. Valorile alfa-2 globulinelor sînt crescute. Tiroxina serică are valori mari la început și scade în stadiile următoare. În stadiul de început TSH-ul seric este scăzut iar răspunsul TSH la TRH este inhibat (vezi pg. 64). PBI este foarte crescut prin pasajul în circulație a proteinelor iodate. Captarea radioiodului este foarte scăzută sau nulă la început, pentru ca spre sfîrșit să se observe o hiperactivitate rebound, aceasta coincizînd și cu un TSH seric crescut. Uneori, captarea este suprimată numai în lobul afectat. Testul la TRH dă rezultate variabile. Anticorpii antitiroidieni nu sînt de obicei prezenți în ser. După boală se pot constata titruri scăzute. Prin metoda cercetării prin radioreceptări (RRA) au fost evidențiați anticorpi tireostimulanți (TSAb) a căror semnificație nu-i precisă (61). În momentul vindecării fixarea tiroidiană poate reapare înaintea normalizării testului la TRH (5). Diagnosticul se face pe baza tabloului clinic. În cazuri de dubiu se poate recurge la biopsie. Marca histologică o dă infiltrația focală cu granuloame de histiocite și celule gigante (de corp străin) asociate cu un grad moderat de fibroză.

Tiroidita limfocitară cronică (Hashimoto)

Este cea mai comună formă de tiroidită. Tiroida este mărită, fermă, lobulată, relativ avasculară. Afectează ambele sexe. Se poate întîlni la orice vîrstă. Are frecvența cea mai mare la femeia adultă. La aproximativ jumătate din cazuri evoluția este spre fibroză cu deficitul funcțional tiroidian consecutiv. Viteza de sedimentare a hematiilor este moderat sau puternic crescută. Gamaglobulinele serice sînt crescute. Captarea radioiodului se poate înscrie în limite normale, dar se notează variații individuale extreme, de la valori hipo la valori hipertiroidiene. Scintigrama poate avea aspect pătat, cu zone de hipocaptare. Uneori aspectul scintigrafic mimează un nodul tiroidian autonom (7,39). Testele dinamice de stimulare și frenare și explorările specifice vor permite

Scanned with OKEN Scanner

diagnosticul. Se notează o creştere a diferenţei PBI—BEI prin existenţa de iodoproteine circulante anormale. Etapele intratiroidiene ale hormonogenezei sînt afectate. Pool-ul iodat tiroidian este întotdeauna diminuat, cu o creştere a turnoverului şi o mărire a $PB^{131}I$. Un defect de organificare este demonstrabil printr-o descărcare anormală de ^{131}I după perclorat (vezi pg. 70). Testul de stimulare la TSH (vezi pg. 63) nu creşte captarea tiroidiană a iodului. Diagnosticul este confirmat prin titrurile crescute de anticorpi circulanţi la tireoglobulină (hemaglutinarea hematiilor tanate) şi anticorpilor fixatori de complement la antigenul microsomal (vezi pg. 67). Diagnosticul poate fi stabilit şi prin examen citologic (vezi pg. 70), dar testele imunologice sînt suficiente. Dealtfel, determinarea anticorpilor antitiroidieni poate permite diagnosticul chiar în formele subclinice ale bolii (72).

Tiroidita cronică invazivă fibroasă (Riedel)

Este o boală extrem de rară, caracterizată printr-o fibroză proliferativă ce afectează tiroida şi structurile adiacente cervicale. Fibroza poate fi localizată sau cuprinde întreaga glandă. Tabloul clinic este dominat de tulburările de compresiune disproporţionate faţă de mărimea guşii. De regulă bolnavii sînt eutiroidieni. Captarea ^{131}I în zona afectată este scăzută. T_4 serică poate fi normală sau scăzută. Viteza de sedimentare a hematiilor nu este crescută ca în tiroidita subacută. Nu există leucocitoză.

Tiroidita supurativă acută

Tiroidita acută cu abcedare este foarte rară. Tabloul clinic este caracteristic infecţiei acute. Captarea tiroidiană a ^{131}I este normală sau scăzută, iar valorile serice ale T_4 sînt de obicei normale. Nu se constată anticorpi antitiroidieni. Examenele de laborator relevă leucocitoză iar hemocultura poate fi pozitivă.

Tiroiditele cronice specifice

Sînt extrem de rare în prezent. Pot fi produse de tuberculoză, sifilis, infecţii fungice, bruceloză şi rar prin paraziţi. Diagnosticul se face pe bază histologică şi prin testele specifice acestor afecţiuni.

Neoplaziile tiroidiene

— *Clasificare* (Asociaţia americană pentru studiul tiroidei Werner — 1969)

— Tumori tiroidiene benigne: adenomul folicular, adenomul papilar, adenomul atipic, teratomul.

Scanned with OKEN Scanner

— Tumori tiroidiene maligne : carcinomul papilar : — papilar pur, mixt (papilar și folicular) ; carcinomul folicular (vezicular) : folicular pur, cu celule clare, cu celule oxifile (Hürthle) ; carcinomul medular ; carcinomul nediferențiat (anaplazic) : — cu celule mici, cu celule gigante ; carcinomul epidermoid ; limfomul malign ; sarcomul ; tumori secundare.

Tumorile tiroidiene benigne

Adenoamele tiroidiene sînt frecvente, întîlnindu-se la aproximativ 3% din populație. Clinic, se constată un nodul tiroidian de mărime variabilă. Nodulul tiroidian poate reprezenta fie un element a unei guși multinodulare, fie un chist, o arie localizată a unei tiroidite, un carcinom sau un adenom benign. Adenomul poate induce manifestări tireotoxice sau secretă hormoni în cantitate limitată, suficienți pentru a inhiba restul parenchimului tiroidian, dar insuficienți pentru a determina tireotoxicoză (adenom toxic subclinic) (vezi pg. 79). Diagnosticul de adenom se face prin examen histologic. Cînd prezintă structură trabeculară este denumit embrionar. Dacă foliculii sînt foarte mici este denumit adenom fetal. Dacă celulele predominante sînt de tip oncocitar se folosește denumirea de adenom oxifilic sau adenom cu celule Hürthle. Prezența acestor celule ar fi după unii autori un index de dezvoltare malignă. Diferențierea dintre un adenom și o hiperplazie nodulară (din cadrul unei guși multinodulare) este dificilă. Există, totuși, suficiente criterii histologice care permit a face această diferență. Nu există criterii clinice care să ateste natura benignă a unui nodul. Se poate spera că scintigrafiile cu galium, cesium, seleniometionină, stronțiu sau bleomicină marcată ar putea fi utile deoarece acești izotopi s-ar fixa în mod preferențial pe țesutul canceros. Un nodul „rece" la ^{131}I și „cald" printr-una din aceste metode ar fi de natură canceroasă. La termografie adenoamele tiroidiene sînt „reci", spre deosebire de cancer.

Tumorile tiroidiene maligne

Elementelor clinice care fac să se suspicioneze o tumoră malignă (existența de noduli, adenopatie satelită, eventual metastaze) li se adaugă cîteva teste paraclinice utile. *Radiografia* regiunii cervicale cu raze moi poate descoperi microcalcificări foarte specifice cancerelor papilare. Radiografia toracelui și scheletului poate permite descoperirea eventualelor metastaze. *Scintigrafia* cu ^{131}I arată de obicei o zonă hipo-sau acaptoare. ^{75}Seleniometionina fiind incorporată în celule în funcție de rata sintezei proteice, se poate concentra în unele arii hipofuncționale la ^{131}I și sugerează malignitatea. Totuși tehnica nu prezintă o mare putere

discriminatorie (vezi și diagnosticul tumorilor tiroidiene benigne). *Studiul funcției tiroidiene globale* nu are alt interes decît să confirme normalitatea obișnuită în caz de cancer. Uneori se decelează în serul bolnavilor iodoproteine anormale (vezi pg. 86). Se constată uneori prezența *anticorpilor antitiroidieni* la titruri slab pozitive. Alte metode fizice ca *termografia* și *echografia* bidimensională sînt utile. Nodulul canceros apare hipertermic la termografie și acustic plin (echo normal). Totuși, în mod practic nu se poate afirma cu certitudine, nici clinic și nici prin examenele citate, natura unei tumori tiroidiene. Examenul histologic rămîne de neînlocuit.

— *Carcinomul papilar* este de departe tumora malignă cea mai frecventă a tiroidei. Clinic, se constată unul sau mai mulți noduli tiroidieni, fermi, mobili, nedureroși. Metastazează precoce în ganglionii regionali cervicali. De obicei, acumulează iodul și se pretează la tratament cu radioiod. O parte dintre carcinoamele papilare sintetizează hormoni tiroidieni iar uneori — foarte rar — determină chiar hipertiroidie.

— *Carcinomul folicular* (vezicular). Tumora primară pare adesea oarecum benignă, fiind, dealtfel, numită de unii specialiști „adenom metastazant". În contrast cu carcinomul medular care metastazează în ganglionii cervicali, cel folicular are tendință spre metastazare la distanță, în pulmoni și oase. Metastazele osoase sînt de obicei osteolitice și rar osteoblastice. Clinic, nu se deosebește de forma precedentă. De obicei, captează iod și poate fi tratat cu radioiod. Unele metastaze sintetizează hormoni tiroidieni în cantități normale sau excesive.

— *Carcinomul medular*. Derivă din celulele parafoliculare (celulele C), producătoare de calcitonină. Tumora este fermă, de mărimi diferite, de la cîțiva milimetri la peste 10 cm. Uneori este multi-focală. Tumora crește încet și metastazează tîrziu. Calcitonina plasmatică (vezi pg. 124) este crescută înainte ca afecțiunea să fie clinic aparentă. Secreția de calcitonină este și mai mult crescută prin perfuzie de calciu sau pentagastrină, facilitînd diagnosticul. Ocazional familiale, aceste tumori pot fi transmise ca un caracter dominant autosomal. Membrii din familie afectați pot fi detectați datorită valorilor mari ale calcitoninei serice, cu mult timp înainte ca tumora să fie vizibilă macroscopic. Carcinomul medular este asociat adesea cu feocromocitomul, hiperparatiroidism și boala Cushing, ca parte componentă a unei poliadenomatoze endocrine (tip. II). Este, de aceea, necesară dozarea PTH, a catecolaminelor etc., pentru a decela prezența celorlalte componente ale sindromului. Calcitonina în exces poate uneori induce hipocalcemie.

Scanned with OKEN Scanner

Calcitonina dispare din circulaţie cînd tumora a fost în întregime îndepărtată chirurgical.

— *Cancerul tiroidian anaplastic* (nediferenţiat). Este mai frecvent la vîrstnici. De obicei tumora este mare, cu o creştere rapidă, dureroasă, determină compresiuni. Este extrem de malignă, cu metastazare ganglionară regională şi la distanţă, osoasă şi pulmonară.

— *Tumorile neepiteliale.* Sarcoamele, hemangioendotelioamele, limfomul malign sînt tumori rare, al căror diagnostic este histologic.

BIBLIOGRAFIE

1. Adams D. D. : *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1958, 18, 699.
2. Adams D. D., Kennedy T. H. : *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1967, 27, 173.
3. Aizawa T., Koizumi Y., Yamada T., Tawata M., Nagata H., Izumiyama T., Yoshizawa K. : *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1978, 47, 560,
4. Allen H. C. Jr., Goodwin W. E. : *Radiology*, 1952, 58, 68.
5. Berthezene F., Kressmann J., Olivier J., Fournier M. : *Ann. Endocr.* (Paris), 1975, 36, 169,
6. Bhartur N. P. : *J. Clin. Endrocrinol. Metab.*, 1978, 47, 746.
7. Bialas P., Marks S., Dekker A., Field J. B. : *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1976, 43, 1365.
8. Bianchi R., Zucchelli G. C., Giannessi D,. Pilo A., Mariani G., Carpi A., Toni M. G. : *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1978, 46, 203.
9. Billewicz W. Z., Chapman R. S., Crooks J., Day M.E., Gossage J., Wayne E., Young E., Young I. A. : *Quart. J. Med.*, 1969, 38, 255.
10. Bowers C. Y., Redding T. W., Schally A. V. : *Endocrinology*, 1965, 77, 609.
11. Burman K. D., Dimond R. C., Wright F. D., Earll J. M., Bruton J., wartofsky L. : *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1977. 44, 660.
12. Chopra I. J., Geola F., Solomon D. H., Maciel R. M. B. : *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1978, 47, 1198.
13. Clark O. H., Okerlund M. D., Cavalieri R. R., Francis S. G. : *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1979, 48, 983.
14. Doering P., Kmaer K. : *Stranhlentherapie*, 1958, 105, 245.
15. Endo K., Kasagi K., Konischi J., Ikekubo K., Okuno T., Takeda Y., Mori T., Torizuka K. : *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1978, 46, 734.
16. Faglia C., Bitensky L., Pinchera A., Ferrari C., Paracchi A., Beck-Peccoz P., Ambrosi B., Spada A. : *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1979, 48, 989.
17. Faivre-Bauman A., Gourdji D., Tixier-Vidal A. : *Ann. Endocr.* (Paris), 1977, 38, 265.

Scanned with OKEN Scanner

PARATIROIDA ŞI METABOLISMUL CALCIC

Generalităţi privind metabolismul calcic

Calciul, cel mai abundent component al scheletului, este un cofactor însemnat al transmisiei neurale, al activităţii enzimatice, al coagulării sangvine şi altor funcţii celulare.

Repartiţie

— 99% la nivelul scheletului şi dinţilor;
— 1% în lichidele intravasculare, interstiţiale şi intracelulare.

După modul cum participă la diversele funcţii ale organismului şi la menţinerea homeostaziei calcice, se descriu două circuite metabolice: un pool calcic neschimbabil; un pool calcic schimbabil, cu o componentă rapidă şi alta lentă. Reprezintă o masă de 6—7 g (1 g pentru lichidele extracelulare, 2 g pentru părţile moi şi 3—4 g pentru calciul osos schimbabil). Majoritatea calciului scheletic constituie pool-ul calcic neschimbabil şi nu participă la reglarea curentă a homeostaziei calcice, deşi osul este în continuă remodelare. Calciul din pool-ul rapid schimbabil este utilizat pentru activităţile metabolice continui; împreună cu calciul ce se absoarbe la nivelul lumenului intestinal asigură menţinerea nivelului seric în limite definite. Anatomic, pool-ul calcic rapid schimbabil este localizat în ser, lichidul interstiţial, citosolul celular şi suprafaţa osoasă recent sintetizată. Pool-ul calcic lent schimbabil este reprezentat de calciul organitelor subcelulare (mitocondrii) şi în zonele calcificărilor distrofice (cartilagiu, aterom). Calciul seric, cu o valoare de 9,8 mg/100 ml (5 mEq/l) se găseşte sub mai multe forme:

— Calciu difuzabil sau ultrafiltrabil: aproximativ 60,5% din calciul total plasmatic. El însuşi este format din două fracţiuni: calciu ionizat — 5,7 mg/100 ml este fracţiunea activă fiziologic (46,9%);

Scanned with OKEN Scanner

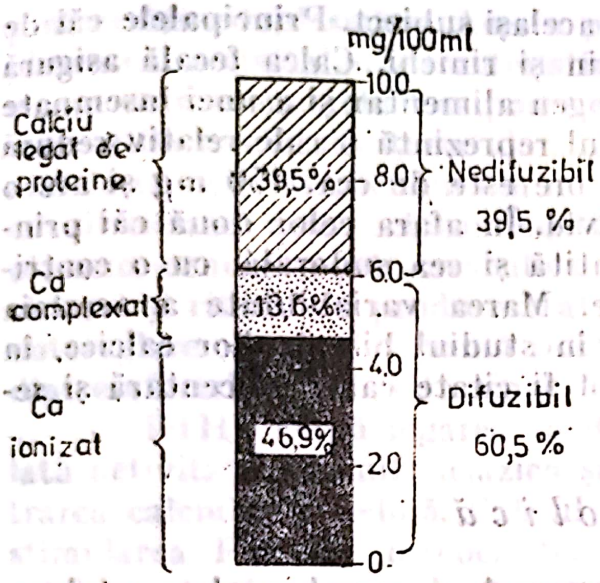


Fig. 15 Fracțiile calciului sangvin (după Labhart — 1974)

calciu complexat cu citrați, fosfați, carbonați, sulfați — 0,5—1 mg/100 ml (cca. 13,6%).

— Calciu nedifuzibil: cel legat de proteine (39,5% din calciul total plasmatic) (vezi fig. 15).

Calciul seric are o mare constanță, asigurată de factorii reglatori. Nu există o fluctuație diurnă mai mare de ±3% la indivizii sănătoși.

Calciul ionizant și cel legat de proteine sînt în echilibru. Distribuția sa între aceste fracții este controlată în parte de către echilibrul acido-bazic. Proporția calciului legat de proteine crește cînd concentrația ionilor de hidrogen liberi scade (alcaloză) și scade cînd concentrația ionilor liberi de hidrogen crește (acidoză). Concentrațiile calciului total, ionizat și difuzabil variază de la naștere pînă la vîrsta adultă.

Vîrsta	Ca total (mg %)
2—4 zile	10,1
8—90 zile	10,6
90 zile—1 an	10,2
1—6 ani	10,1
6—9 ani	9,9
9—16 ani	10,0
Adult	9,6

(după Bergman și Isaksson — 1971, Acta Paediatr. Scand.)

Calciul total și ionizant este mai crescut în sîngele cordonului, scade tranzitoriu și se menține în perioada copilăriei și adolescenței la un nivel mai ridicat decît la adult. Corelația între calciul seric total și cel ionic la subiectul normal sau patologic nu-i importantă. Nomograma lui Mc Lean — Hastings folosită pentru calcularea concentrației calciului liber după valoarea calciului seric total și a albuminelor nu corespunde în toate circumstanțele cu determinările actuale ale acestui

ion. Calciul ionic seric este stabil la același subiect. Principalele căi de eliminare sînt reprezentate de intestin și rinichi. Calea fecală asigură eliminarea a circa 50% din calciul exogen alimentar și a unei însemnate cantități din calciul endogen. Rinichiul reprezintă o cale relativ redusă de eliminare calcică. Calciuria pe 24 ore este de cca. 150 mg și are o remarcabilă stabilitate la același individ. În afara celor două căi principale de eliminare mai trebuie amintită și cea sudorală, cu o contribuție aproape identică celei urinare. Marea variabilitate a acesteia constituie una din sursele de eroare în studiul bilanțurilor calcice, în special în cazurile patologice. Mai pot fi citate calea placentară și secreția lactată.

Activitatea metabolică

Calciul modifică funcția de transport a membranelor celulare, acționînd probabil ca un stabilizator de membrană. În stările hipercalcemice scade permeabilitatea de membrană și descrește excitabilitatea celulară. Hipocalcemia induce dimpotrivă o creștere a sensibilității membranei la excitații. Calciul influențează de asemenea: transmisia ionilor prin membranele organitelor intracelulare; eliberarea transmițătorilor neurochimici la nivelul joncțiunilor sinaptice; sinteza, secreția și efectele metabolice ale hormonilor proteici; eliberarea și activarea enzimelor intra și extra celulare; secreția sucului gastric; lactația, mecanismul de concentrare renal; contracția musculară; coagularea sîngelui. În celulă, numai o mică cantitate de calciu este prezentă în citozol, sub formă ionizată; se găsește, de asemenea, în mitocondrie sub formă de sare fosfatică, precum și în reticulum endoplasmic.

Captarea mitochondrială a calciului ionizat și fosfatului este un proces energo-dependent și previne probabil acumularea în exces de calciu la nivelul citosolului.

După legarea unui hormon proteic sau peptidic la nivelul receptorilor membranei celulei țintă specifice, se inițiază o serie de transformări ce conduc la o acțiune metabolică specifică a acestui complex hormono-celular. După recepționarea primului mesaj (hormonal) adenil ciclaza membranară este activată și catalizează transformarea adenozin-trifosfatului în adenozin monofosfat ciclic. Simultan se produce o modificare a permeabilității membranei pentru calciul ionizat, acest ion pătrunzînd sau ieșind din citoplasma celulară.

AMP-ul ciclic, calciul citosolic și fosfatul (hidrogen-monofosfatul) acționează ca „al doilea mesager" (second messengers) intracelular. AMP-ul ciclic activează proteinkinazele care catalizează fosforilarea

proteinelor citoplasmice. Aceste proteine „instruiesc" celula să-şi îndeplinească activitatea caracteristică, afectînd funcţia nucleară şi formarea de proteine, efect ce poate fi modificat direct şi indirect prin concentraţiile calciului intracelular. AMP-ul ciclic creşte, de asemenea, ritmul de transfer al calciului din mitocondrie şi citozol. Întrucît activitatea adenil ciclazei este reciproc legată de cantitatea ionului de calciu citoplasmic, concentraţiile crescute de calciu pot inhiba activitatea adenilciclazei şi ritmul de producere al CAMP, după un mecanism efectiv de autoreglare. Această schemă poate fi folosită pentru explicarea unora dintre efectele PTH, vitaminei D şi calcitoninei.

— PTH: După legarea sa de receptorul membranar, este stimulată activitatea adenil ciclazică şi formarea CAMP şi se intensifică intrarea calciului în celulă. Calciul citozolic şi valorile CAMP cresc după stimularea PTH în osteoclaste, osteoblaste, osteocite, precum şi în celulele intestinale, renale, hepatice şi ale ţesutului conjunctiv. In vivo, la animal şi om, administrarea PTH determină un scurt declin al concentraţiei calciului seric concomitent unei captări celulare calcice. AMP-ul ciclic stimulează efluxul calciului din veziculele mitochondriale, urmat de creşterea valorilor calciului citoplasmic. În celulele osoase creşterea calciului citosolic şi a valorilor CAMP stimulează sistemele enzimatice celulare implicate în rezorbţia osului, inhibă activitatea osteoblastică şi cresc rata producerii de osteoclaste din celule precursoare. În celulele renale creşterea calciului citoplasmic şi a CAMP activează mecanismele ce inhibă reabsorbţia fosfatului.

— *Metaboliţii vitaminei D*: Acţionează în vederea menţinerii nivelului calcic mitocondrial, citosolic şi extracelular, permiţînd celulei să răspundă la PTH şi alţi mesageri primari.

— *Calcitonina*: Stimulează, de asemenea, activitatea adenil ciclazică şi creşte valorile celulare de CAMP, dar acest hormon stimulează efluxul activ al calciului în fluidul interstiţial, scăzînd valoarea calciului citoplasmic şi antagonizînd PTH.

Monohidrogenfosfatul inhibă activitatea metabolică a PTH şi creşte pe cea a calcitoninei prin scăderea valorilor calciului citoplasmic, crescînd depozitarea sa în mitochondrie. Creşte activitatea osteoblastică şi sinergizează cu efectul hipocalcemic al calcitoninei, probabil prin stimularea ritmului transformării osteoclastelor în osteoblaste.

Cei trei mesageri secunzi intracelulari — calciul ionizat, CAMP-ul şi fosfatul (monohidrogenfosfatul) — acţionează de manieră intercorelată, în aşa fel încît alterarea unuia modifică nivelul şi localizarea compartimentală intracelulară a celorlalţi doi.

Scanned with OKEN Scanner

Fiecare hormon poate avea o cale caracteristică de activare celulară, manifestată prin combinări diferite ale celor trei mesageri care modifică activitatea celulară. De exemplu, o acțiune caracteristică a unei celule poate cere numai o creștere a concentrației ionului de calciu citosolic, o alta o creștere a CAMP, o alta o creștere a nivelului calciului și monohidrogen fosfatului și așa mai departe.

— *Osul:* Scheletul servește ca un cadru pentru corp și organele sale și ca un rezervor de calciu, dacă sursa exogenă a acestui ion devine limitată. Osul este constituit dintr-o fază anorganică și o matrice organică constituită din colagen, mucopolizaharide, sialoproteine și lipide. Colagenul este constituit din lanțuri peptidice spiralate și conține mai mulți aminoacizi mici, inclusiv hidroxiprolina și hidroxilizina. Hidroxiprolina se regăsește numai în colagenul mamiferelor. Se excretă în urină sub formă dializabilă și nedializabilă: forma dializabilă conținînd oligopeptide se excretă în timpul rezorbției osoase; hidroxiprolina nedializabilă conținînd peptide este regăsită în timpul formării osului. Faza anorganică a osului este formată din calciu și fosfat sub formă de: cristale de hidroxiapatită; fosfat octocalcic slab cristalizat; fosfat calcic amorf. Treapta inițială în calcificare este precipitarea fosfatului tricalcic amorf, care poate fi inhibată prin pirofosfat, reacție implicînd ATP. Procesul de formare, calcificare, remodelare și rezorbție osoasă este continuu. Suprafața osoasă este acoperită de celule mezenchimale nediferențiate, care devin celule osteoprogenitoare după stimulare. Aceste celule devin preosteoclaste și apoi fuzionează devenind osteoclaste (activare). După ce-și îndeplinesc menirea, osteoclastele suferă o fisiune și transformare în preosteoblaste din care derivă osteoblastele (modulare). Osteoblastele își îndeplinesc rolul în formarea osului și devin apoi osteocite mature sau redevin celule mezenchimale nediferențiate. Activarea celulelor osteoprogenitoare spre osteoclaste este stimulată de PTH, T_4, STH, Vit. D și antagonizată de calcitonină, estrogeni, glucocorticoizi. Modularea osteoclastelor spre osteoblasti este intensificată de stress-uri mecanice, calcitonină, fosfatul anorganic, estrogeni, STH și antagonizată de PTH și Vit. D.

Reglarea metabolismului calcic

Aportul calcic

Necesitățile zilnice de calciu sînt de 500—1 000 mg la adult, 1 000—1 500 mg în perioada de creștere și în sarcină și cel puțin 1 500 mg în perioada de alăptare.

Vitamina D

— *Generalităţi. Sinteze*

Vitaminele D sînt un grup de compuşi care afectează transportul calciului în celulele gastro-intestinale, osoase, renale. Cele două vitamine naturale sînt cholecalciferolul şi ergocalciferolul. Cholecalciferolul este obţinut din rezervele endogene dermale de 7-dehidrocolesterol prin iradiere ultravioletă. Ergocalciferolul este produs prin iradierea ergosterolului, un sterol al plantelor. Iradierea extensivă a ergosterolului îl transformă în tahysterol care este hidrogenat în forma de dehydrotahysterol, un compus mai stabil. La animale de experienţă intacte există un interval de 10—14 ore între administrarea cholecalciferolului şi începutul acţiunii sale metabolice, de exemplu, absorbţia calciului în tractul intestinal. După absorbţie în tractul intestinal sau producerea la nivelul pielii prin iradiere, cholecalciferolul este fie stocat în plasmă, muşchi sau ţesutul adipos, fie transportat spre ficat de către o alfa-globulină serică specifică (D/25 OHD — transport protein) unde este hidroxilat la carbonul 25 pentru a produce 25-hydroxycholecalciferolul. Activitatea biologică a 25-OH cholecalciferolului (25-OHD_3) este de mai multe ori mai mare decît a precursorului său. Are totuşi o perioadă de latenţă de 3—4 ore între administrare şi acţiunea biologică, ceea ce semnifică că se metabolizează într-un alt produs. În timp ce cholecalciferolul nu are acţiuni metabolice demonstrabile in vitro, 25-OHD_3 stimulează rezorbţia osoasă în culturile osoase, stimulează transportul calciului în segmentul intestinal isolat perfuzat. 25-OHD_3 este fie depozitată în plasmă, muşchi sau ţesutul adipos, fie transportată de „D/25-OHD transport protein" spre rinichi. Aici este hidroxilată la carbonul 1 de către 25-OH D-1-hidroxilază, o enzimă mitochondrială, pentru a produce 1,25-dihidroxycholecalciferolul/1,25 $(OH)_2D_3$/, forma biologică activă a vitaminei D_3. Activitatea biologică a 1,25$(OH)_2D_3$ este mai rapid exprimată după administrare decît în cazul vit. D_3 sau 25-OHD_3. Este activ atît in vivo cît şi in vitro. Este metabolitul major al vitaminei D prezent în mucoasa intestinală unde se găseşte o proteină de legătură specifică pentru acest compus. 1,25$(OH)_2D_3$ are un turnover rapid iar concentraţia plasmatică faţă de 25-OHD_3 este de 1/300. 1,25$(OH)_2D_3$ este transportat de către D/25-OHD — transport protein — dar pare să existe şi o proteină de transport specifică pentru acest metabolit la om. Rinichiul sintetizează, de asemenea, 24,25$(OH)_2D_3$. Un al treilea metabolit major al 25$(OH)D_3$ este 25,26$(OH)_2D_3$ al cărui loc de sinteză nu-l cunoscut. Activitatea 25-OHD-1-hidroxilazei renale este

stimulată de dieta săracă în calciu și fosfat, hipocalcemie, hipofosfatemie, administrare de PTH și este suprimată de administrare de $1,25(OH)_2D_3$, hipocalcemie, calcitonină, paratiroidectomie. Acțiunea stimulantă a PTH pare mediată de creșterea prolactinei plasmatice (20). Sinteza renală a $1,25(OH)_2D_3$ și $24,25(OH)_2D_3$ sînt influențate reciproc și legate de concentrațiile serice ale calciului și fosfatului.

Mecanismul primar de reglare a activității 1-hidroxilazei poate fi reprezentat de concentrația fosfatului anorganic în parenchimul renal. O dietă săracă în calciu induce hipocalcemie care va stimula secreția PTH. PTH determină fosfaturie, inducînd o scădere a valorilor fosfatului seric și de la nivelul parenchimului renal. O dietă săracă în fosfat induce hipofosfatemie cu același rezultat. Printre datele studiilor in vivo ce indică rolul direct al PTH în reglarea activității 25 OHD-1-hidroxilazei se numără constatarea concentrațiilor plasmatice crescute de $1,25(OH)_2D_3$ la pacienți cu hiperparatiroidism. În concentrații fiziologice ionii de calciu și fosfat cresc sinergic activitatea enzimei. La concentrații excesive de calciu și fosfat activitatea 25 OHD-1-hidroxilazei este deprimată. Alcaloza inhibă efectele calciului asupra activității enzimatice în preparatul mitocondrial dar nu și în preparatul tubular renal intact. Metabolitul $24,25(OH)_2D_3$ este, de asemenea, activ biologic după transformare în $1\text{-}24\text{-}25(OH)_2D_3$ în rinichi. Acesta crește preferențial transportul calciului intestinal. Mai mulți analogi ai cholecalciferolului sînt biologic activi : dihydrotahysterolul este hidroxilat la carbonul 25 de către o 25-hidroxilază hepatică specifică și este activ la omul și animalul nefrectomizat ; 1-alfa-OHD_3 sintetic, isotachysterolul, 25 hydroxyisotahysterolul și configurația 5—6 trans a cholecalciferolului sînt deasemenea biologic active. Acești compuși sînt de importanță clinică, fiind mai ieftini decît $1,25(OH)_2D_3$.

— *Activitatea biologică*

Vitamina D afectează funcțiile celulelor gastrointestinale, osoase, renale și musculare. Celulele intestinale și renale sînt interesate în transferul transcelular al calciului ; celulele osoase și musculare utilizează calciul pentru funcții specializate cum ar fi mineralizarea și contracția. $1,25(OH)_2D_3$ crește absorbția calciului și fosfatului în intestinul subțire, stimulează resorbția calciului din os, crește resorbția tubulară de sodiu, fosfat și calciu.

În mucoasa intestinală există receptori proteici citoplasmici și nucleari pentru $1,25(OH)_2D_3$. După legarea $1,25(OH)_2D_3$ de nucleu se formează ARN mesager care direcționează sinteza unei calcium bin-

Scanned with OKEN Scanner

ding proteine intracelulare, care este concentrată la nivelul membranei cu margine în perie a celulei mucoase intestinale și care poate crește permeabilitatea acestei celule pentru calciu. $1,25(OH)_2D_3$ poate, de asemeni, crește în mod direct permeabilitatea membranei intestinale pentru pasajul calciului prin activarea unei fosfataze alcaline. Transformările ulterioare nu-s bine clarificate. De Luca (1972) (13) sugerează că după ce calciul a trecut membrana luminală este transferat de la calcium binding protein la mitochondrie și transportat la suprafața seroasă a celulei unde este schimbat pentru sodiu. Kodicek (1974) (25) sugerează că după ce calciul traversează membrana luminală este captat de mitochondrie și apoi eliberat calcium binding proteinei pentru transport spre membrana seroasă. Calcium binding proteine au fost găsite, de asemenea, în rinichi și glanda paratiroidă. Acestea sînt chimic și imunologic distincte de proteina intestinală.

$25OHD_3$ și $1,25(OH)_2D_3$ stimulează resorbția osoasă in vitro și in vivo. Vitamina D și metaboliții săi activi par să crească activitatea osteoclastelor și osteoblastelor existente și pot controla direct activitatea osteocitelor osteoide care inițiază depoziția minerală osoasă. Se consideră că efectul scheletal major al metaboliților vitaminei D este de a crește osteoliza osteocitară. Fosfatul și calciul astfel mobilizați acționează inițiind mineralizarea osteoidului și/sau activînd diferențierea celulei mezenchimale. Deși acțiunea intestinală a $1,25(OH)_2D_3$ și 25(OH)-dihydrotahysterolului sînt independente de prezența PTH, ambii compuși au nevoie de PTH pentru a mobiliza calciu din os in vivo. Vitamina D este un important cofactor pentru acțiunea PTH în ce privește resorbția osoasă și absorbția gastrointestinală a calciului in vivo, probabil prin furnizarea unei concentrații extracelulare suficiente de calciu ionic pentru a permite PTH să crească intrarea acestui ion în celulă. $25(OH)D_3$ și $1,25(OH)_2D_3$ scad excreția fosfatului, sodiului și calciului filtrat prin creșterea directă a resorbției tubulare renale proximale a acestor ioni. PTH poate juca, de asemenea, un rol permisiv în răspunsul tubular renal la vitamina D prin creșterea concentrației tubulare a calciului. $1,25(OH)_2D_3$ poate antagoniza acțiunea fosfaturică a PTH. $1,25(OH)_2D_3$ are un efect de suprimare directă a eliberării PTH din glandele paratiroide, prin aceasta scăzînd pragul concentrației calciului seric la care eliberarea PTH este inhibată. Se speculează chiar, că vitamina D este importantă pentru producerea calciumbinding proteinei în glanda paratiroidă și că absența vitaminei D poate duce la hiperplazia glandei paratiroide și la sinteză de PTH chiar în prezența unor concentrații adecvate de calciu seric, datorată unui transport

intraglandular deficitar al calciului. Concentrațiile serice al 25 OHD la adult suferă influențe sezoniere: sînt mari toamna și scad iarna și primăvara. Valorile depind de numărul de zile însorite (48). La copilul normal nu există corelație între concentrația serică a 25 OHD și PTH, calciu, fosfat, în condiții fiziologice. Aproximativ 85% din 25 OHD este 25 OHD_3 indicînd că cea mai mare parte din vitamina D circulantă derivă din sursă endogenă.

Hormonul paratiroidian (PTH)

—*Generalități*

PTH glandular bovin și porcin, luați drept model de descriere, conțin 84 ac. aminați (greutate moleculară — 9 500). PTH-ului bovin i se cunosc două specii (glandulare): PTH bovin I — 75% — 8 reziduuri valină; PTH bovin II — 7 molecule valină, 1 moleculă threonină. Cel porcin diferă de PTH bovin I la poziție 1, 7, 18, 42, 43, 47 și 74. Pentru PTH bovin secvența 2—27 a acizilor aminați este esențială pentru activitatea biologică; secvența 1—34 posedă întreaga activitate biologică a moleculei de 84 acizi aminați. Alanina terminală este deosebit de importantă. Eliminarea sa face să scadă de 15 ori potența biologică in vitro. Substituția alaninei prin serină determină o reducere de 4 ori a activității biologice in vitro, ceea ce explică, în parte, de ce PTH uman și porcin sînt biologic mai puțin activi în unele cercetări decît PTH bovin. Metionina nu pare esențială, putînd fi înlocuită cu norleucină. Secvența amino-terminală a 34 din acizii aminați ai PTH uman, care posedă activitate biologică semnificativă, diferă de secvența porcină în poziția 16 și 18 și de cea bovină în pozițiile 1, 7, 16. Sinteza PTH se face din molecule mai mari, forma glandulară majoră fiind secvența 1—84 acizi aminați și greutate moleculară 9 500. Un precursor al PTH bovin (pro PTH) sintetizat în microsomii glandelor paratiroide este rapid convertit spre forma cu 84 acizi aminați cu ajutorul unei peptidaze. Pro-PTH-ul bovin și uman (greutate moleculară 11 000) constau în 6 aminoacizi (Lys-Ser-Val-Lys-Lys-Arg) legați la structura de 84 acizi. Sinteza pro-PTH a fost identificată în glandele paratiroide normale la bovine, porcine, pui, șobolan, om, precum și în adenoamele paratiroidiene umane. Pro-PTH este biologic mai puțin activ decît PTH-ul nativ, arătînd importanța secvenței terminale de aminoacizi. S-a identificat recent și un precursor al pro-PTH (pre-pro-PTH), cu o moleculă de 115 acizi aminați și o greutate moleculară de 13 000. Paratiroida bovină sintetizează, de asemenea, o moleculă foarte mare (gr. mo-

Scanned with OKEN Scanner

leculară 70 000) al cărei ritm de secreție fluctuează cu cel al PTH. Semnificația și funcția sa sînt necunoscute. Secreția de PTH in vitro este invers corelată cu concentrația cationilor divalenți, calciul și magneziul, în mediul de incubație. Menținerea constantă a valorilor magneziului face ca rata de sinteză și de eliberare a PTH să varieze invers cu cea a concentrației calciului în mediu. Calciul controlează ritmul sintezei și secreției PTH la mai multe nivele: reglează ritmul intrării acizilor aminați în celulele paratiroidiene și cel al încorporării în pro-PTH; controlează ritmul transformării pro-PTH „nou" și PTH „matur", modificînd ratele degradării pro-PTH și PTH „nou" (pro-PTH este sintetizat pe ribosomi și intră în spațiul cisternal al reticumului endoplasmatic unde este convertit în PTH „nou" înainte de a fi transferat membranei de depozitare și granulelor secretorii unde devine PTH „matur"); modifică ritmul eliberării din paratiroide a granulelor secretorii de PTH. Magneziul reglează secreția și nu influențează sinteza PTH. In vitro, menținînd concentrațiile calciului constante, eliberarea PTH crește pe măsură ce concentrația magneziului scade pînă la valoarea de 0,3 mM. Din acest moment secreția încetează. Eliberarea PTH încetează la aceste valori mici de Mg deoarece se produce o inhibiție a magnezium-dependent adenil ciclazei și o descreștere a sintezei CAMP care este necesar secreției PTH. In vitro vit. A este un stimulus evident al secreției PTH probabil prin interacțiunea cu membrana celulară paratiroidiană. Independent de valorile cationilor divalenți PTH, ca dealtfel și calcitonina par modulate și de sistemul adrenergic (31). O intervenție a sistemului nervos în reglarea PTH este dovedită și de variațiile acestuia în timpul fazelor somnului (26). PTH este eliberat din glandă în vena tiroidiană ca peptid cu 84 acizi aminați și este rapid degradat în molecule mai mici, cu greutate moleculară de 2 500—7 500. Deși multe dintre aceste molecule păstrează similaritatea imunologică cu PTH, multora le lipsește activitatea biologică. Totuși, un fragment cu greutate moleculară de 4 500 mimează in vitro acțiunea PTH. Degradarea secvenței de 84 aminoacizi poate să se facă chiar în interiorul glandei, anterior secreției, eliberîndu-se fie molecula intactă, fie produși de degradare. Turnoverul moleculei de 84 aminoacizi și a produșilor de degradare cu greutate moleculară sub 4 500 este rapid (minute), în timp ce produșii cu greutate moleculară mare (7 500) au o perioadă de înjumătățire prelungită (ore). Peptidul intact de 84 acizi aminați și 2 sau mai mulți produși de degradare pot fi prezenți în circulația periferică în același timp. Pro-PTH-ul poate fi, de asemenea, eliberat în circulație în unele situații patologice. Locul degradării PTH este in-

cert. S-a descoperit totuși că rinichiul șobolanului conține o enzimă care hidrolizează specific PTH-ul uman. De asemenea, rinichiul canin izolat clivează PTH-ul bovin perfuzat.

— *Activitatea biologică*

PTH acționează la nivel osos, intestinal și renal.

— *La nivelul osului*: PTH stimulează resorbția calciului neschimbabil în condițiile unui aport normal de vit. D. Cînd există un deficit de vit. D, efectul PTH de mobilizare calcică din os este redus. PTH crește resorbția calciului scheletic neschimbabil prin: mărirea osteolizei osteocitare; mărirea activității osteoclazice, prin inhibarea transformării lor în preosteoblaste; scade activitatea osteoblastelor și numărul lor prin stimularea transformării lor în osteocite; PTH distruge, de asemenea, matricea osoasă, crescînd colagenaza, inducînd astfel o excreție crescută urinară de hidroxiprolină și hidroxilizină; PTH crește acumularea și excreția citratului prin inhibarea ciclului aerob al acizilor tricarboxilici

— *La nivelul rinichiului*: În tubul renal proximal PTH, inhibă reabsorbția calciului, sodiului și monohidrogenfosfatului. În tubul renal distal PTH crește absorbția calciului, magneziului, sodiului și hidrogenului și scade reabsorbția potasiului. Acțiunile menționate determină: creștere netă a clearance-ului renal al monohidrogen fosfatului, sodiului, potasiului, bicarbonatului; scăderea clearance-ului renal al calciului, magneziului, ionilor de hidrogen. Efectul renal al PTH este mediat în parte prin CAMP a cărui producere crește imediat după administrarea PTH, precedînd alte acțiuni fiziologice. CAMP are efecte similare PTH-lui la nivelul tubului proximal renal dar nu și la nivelul tubului distal. Hipercalcemia hiperparatiroidismului primar se datorează creșterii reabsorbției tubulare renale a calciului ca și creșterii disoluției crescute a scheletului. Hipercalciuria ce apare ca o consecință a administrării prelungite de PTH sau a creșterii secreției de PTH endogen, este secundară hipercalcemiei care crește filtrarea glomerulară a calciului, excedînd capacitatea resorbtivă crescută a tubului renal. S-a notat mai sus influența PTH asupra activității 25-OHD-1 hidroxilazei.

— *La nivelul tractului gastro-intestinal*: PTH crește absorbția calciului la subiectul cu rezerve adecvate de vitamină D; este ineficient la subiectul vitamino-D deficient. Poate crește transportul calcic în intestin direct la nivelul celulei intestinale sau prin creșterea sintezei 1,25 $(OH)_2D_3$.

Scanned with OKEN Scanner

— *Secreție*

Hipocalcemia — reducerea concentrațiilor ionului calcic — reprezintă stimulul primar al eliberării PTH din glanda paratiroidă. Hipocalcemia poate crește activitatea adenil ciclazei celulare și ritmul formării CAMP în celulele paratiroide, permițînd sinteza și eliberarea PTH. Hipercalcemia suprimă secreția PTH, posibil prin creșterea valorilor calciului intracelular, care poate crește ritmul degradării intracelulare a pro-PTH și PTH nou sintetizat. Deși eliberarea PTH este independentă de valoarea directă a fosfatului anorganic seric, perfuzia sau ingestia de fosfat deprimă valoarea ionului calcic sechestrînd calciul din compartimentul extracelular. Valorile scăzute de calciu vor stimula secreția de PTH. In vitro scăderea magneziului în mediu mărește eliberarea PTH. In vivo hipomagnezemia severă este asociată cu inhibiția eliberării PTH și scăderea sensibilității la efectul calciu-mobilizator al PTH, în timp ce efectele tubular renale ale PTH sînt păstrate. Calcitonina stimulează eliberarea PTH și prin efect direct pe celulele paratiroidiene. Ultimul efect a fost demonstrat in vitro, în mediu cu valori calcice crescute, care în mod obișnuit suprimă eliberarea PTH. La om ,epinefrina și isoproterenolul stimulează eliberarea acută de PTH, efect inhibat de blocanții beta adrenergici (propanololul). Concentrațiile serice ale PTH sînt crescute la pacienții tratați îndelungat cu glucocorticoizi. Perfuzia intravenoasă de cortizol la subiecții normali produce o creștere rapidă a valorilor serice ale PTH fără a schimba valorile calciului seric.

Calcitonina

— *Generalități*

Calcitoninele sînt un grup de peptide hipocalcemice derivate din celulele crestei neurale care migrează în punga ultimobranhială în perioada embriogenezei precoce. La pești amfibieni și păsări, corpusculul ultimobranhial rămîne ca o structură distinctă, în timp ce la mamifere celulele calcitonin secretorii se găsesc în glandele paratiroide, timus, tiroidă, unde se identifică ca celule parafoliculare sau „C". Sînt celule mari cu nucleu clar, vezicular, localizate atît parafolicular cît și intrafolicular. Au fost izolate și purificate calcitoninele umană, porcină, bovină, ovină, de somon. Secvențele lor de aminoacizi au fost determinate și sintetizate. Fiecare calcitonină conține 32 aminoacizi ; întreaga structură este necesară pentru activitatea biologică. Cele 5 molecule

au comune 9 reziduri de amino-acizi. Calcitoninele umană și de somon posedă 16 reziduri de amino-acizi comune. Deși toate calcitoninele sînt biologic active la om, cea de somon este cea mai activă. Calcitonina umană are activitate biologică scăzută, iar rolul său în homeostazia normală a calciului a fost pus sub semnul întrebării. Totuși calcitonina umană ar părea a fi importantă pentru homeostazia calcică la om, deoarece subiecții atireotici nu tolerează o încărcare calcică la fel ca subiectul cu tiroidă intactă.

Ritmul clearance-ului metabolic al calcitoninei umane la subiecții normali este de 77 ml/min/m^2; este prelungit la uremici, sugerînd că rinichiul este unul din locurile de degradare a calcitoninei. Antiserumul produs împotriva fiecăreia dintre calcitonine este destul de specific. Pentru radioimunodozarea celei umane trebuie folosit antiser specific anticalcitonină umană.

— *Activitatea biologică*

Calcitonina acționează pe celulele osoase, intestinale și renale. Efectul biologic primar al său este scăderea calciului total, al celui legat de proteine și al celui ionizat din ser prin inhibiția resorbției osoase induse de PTH și vitamina D. Administrarea acută de calcitonină inhibă formarea osoasă, reflectată prin scăderea excreției urinare de hidroxiprolină nedializabilă, în timp ce administrarea cronică scade numărul osteoclastelor. Calcitonina crește excreția urinară a CAMP, monohidrogenfosfatului, calciului, sodiului, clorului și magneziului. Ea inhibă conversiunea 25-OHD$_3$ în 1,25(OH)$_2$D$_3$. Într-o doză critică inhibă absorbția intestinală a calciului și fosforului, dar numai în prezența vitaminei D. Nici rinichiul și nici intestinul nu-s totuși indispensabili pentru exercitarea efectului hipocalcemic al calcitoninei. La nivel celular calcitonina crește efluxul calciului din celulă și scade concentrația citozolică a calciului ionizat. Stimulează activitatea adenil ciclazică și acumularea de CAMP. Deși atît PTH cît și calcitonina stimulează activitatea adenil ciclazei și producerea CAMP, efectele lor metabolice diferă. Aceasta se datorează probabil efectelor divergente ale acestor hormoni asupra nivelelor intracelulare ale altor second-mesageri, ionul calcic și monohidrogenfosfatul.

Efectul hipocalcemic al calcitoninei este mai marcat la subiectul tînăr; poate fi demonstrat și la omul bătrîn. Valorile mari ale calcitoninei în utero pot fi importante pentru mineralizarea normală a scheletului fetal.

Scanned with OKEN Scanner

— *Secreţie*

Secreţia calcitoninei este stimulată de creşterea valorilor calciului ionizat. La subiecţii în stare hipocalcemică efectul este mai marcat. Administrarea de calciu în această situaţie stimulează evident eliberarea calcitoninei. Secreţia este inhibată de către valorile scăzute ale calciului. Valorile calcitoninei cresc, de asemenea, în 90—240 minute după administrarea unei încărcări orale de glucoză. Glucagonul intestinal şi gastrina stimulează eliberarea calcitoninei la animalele de experienţă şi la pacienţii cu carcinom medular al tiroidei. La pacienţii cu sindrom Zollinger-Ellison şi valori serice de gastrină crescute, valorile calcitoninei sînt de asemenea crescute. Aceste observaţii sugerează că un important mecanism pentru menţinerea unui status normacalcemic, după o încărcare orală cu calciu, poate fi mediat prin secreţia de calcitonină stimulată de către gastrină. S-au adus dovezi privind dependenţa secreţiei calcitoninice şi de sistemul adrenergic (50). Întrucît majoritatea lucrărilor referitoare la reglarea fiziologică a secreţiei de calcitonină au fost efectuate la alte specii decît la om, starea exactă la om este de fapt consecinţa unor deducţii. Schema lărgită a reglării metabolismului calcic cuprinde formele active ale vitaminei D, parathormonul şi calcitonina. Sintetizînd acţiunile lor Mac Intyre (1978) (29) consideră că $1,25(OH)_2D_3$ ar reprezenta reglatorul principal al absorbţiei calciului şi fosforului la nivel intestinal, PTH controlează excreţia calcică la nivel renal iar calcitonina controlează ritmul lizei osoase.

Efectul altor hormoni asupra metabolismului calcic

Alţi hrmoni afectează şi ei metabolismul calcic şi scheletal.

— **Glucocorticoizii** — inhibă anabolismul proteic şi formarea matricei scheletului. Antagonizează efectul vitaminei D pe absorbţia intestinală de calciu.

— **Hormonii tiroidieni** iodaţi influenţează maturarea osoasă şi transferul calciului din ser în os. Modifică absorbţia intestinală şi eliminarea renală a calciului. Valorile calciului pot fi crescute atît în hipo cît şi în hipertiroidie.

— **Hormonul de creştere hipofizar** produce hipercalciurie probabil prin efect scheletal direct fără a modifica valorile calciului seric.

— **Androgenii şi estrogenii** determină bilanţ calcic pozitiv inhibînd resorbţia scheletului. Ambii pot scădea concentraţia serică a calciului şi fosfatului.

— *Secreţie*

Secreţia calcitoninei este stimulată de creşterea valorilor calciului ionizat. La subiecţii în stare hipocalcemică efectul este mai marcat. Administrarea de calciu în această situaţie stimulează evident eliberarea calcitoninei. Secreţia este inhibată de către valorile scăzute ale calciului. Valorile calcitoninei cresc, de asemenea, în 90—240 minute după administrarea unei încărcări orale de glucoză. Glucagonul intestinal şi gastrina stimulează eliberarea calcitoninei la animalele de experienţă şi la pacienţii cu carcinom medular al tiroidei. La pacienţii cu sindrom Zollinger-Ellison şi valori serice de gastrină crescute, valorile calcitoninei sînt de asemenea crescute. Aceste observaţii sugerează că un important mecanism pentru menţinerea unui status normacalcemic, după o încărcare orală cu calciu, poate fi mediat prin secreţia de calcitonină stimulată de către gastrină. S-au adus dovezi privind dependenţa secreţiei calcitoninice şi de sistemul adrenergic (50). Întrucît majoritatea lucrărilor referitoare la reglarea fiziologică a secreţiei de calcitonină au fost efectuate la alte specii decît la om, starea exactă la om este de fapt consecinţa unor deducţii. Schema lărgită a reglării metabolismului calcic cuprinde formele active ale vitaminei D, parathormonul şi calcitonina. Sintetizînd acţiunile lor Mac Intyre (1978) (29) consideră că $1,25(OH)_2D_3$ ar reprezenta reglatorul principal al absorbţiei calciului şi fosforului la nivel intestinal, PTH controlează excreţia calcică la nivel renal iar calcitonina controlează ritmul lizei osoase.

Efectul altor hormoni asupra metabolismului calcic

Alţi hrmoni afectează şi ei metabolismul calcic şi scheletal.

— **Glucocorticoizii** — inhibă anabolismul proteic şi formarea matricei scheletului. Antagonizează efectul vitaminei D pe absorbţia intestinală de calciu.

— **Hormonii tiroidieni** iodaţi influenţează maturarea osoasă şi transferul calciului din ser în os. Modifică absorbţia intestinală şi eliminarea renală a calciului. Valorile calciului pot fi crescute atît în hipo cît şi în hipertiroidie.

— **Hormonul de creştere hipofizar** produce hipercalciurie probabil prin efect scheletal direct fără a modifica valorile calciului seric.

— **Androgenii şi estrogenii** determină bilanţ calcic pozitiv inhibînd resorbţia scheletului. Ambii pot scădea concentraţia serică a calciului şi fosfatului.

Scanned with OKEN Scanner

Explorarea metabolismului fosfo-calcic

Calciul plasmatic

Concentrațiile calcice în plasmă sînt de 8,5—10,5 mg/100 ml, depinzînd de metoda folosită. Cînd se folosește aceeași metodă variațiile nu trebuie să exceadă ±5% la subiectul normal și 1% la același individ, cînd măsurarea se face în același moment al zilei.

Factori care cresc calcemia : PTH, vitaminele D, calciul, T_4, STH, vitamina A, substanțele PTH-like (secreție ectopică), metastaze osoase (osteolitice), sarcoidoză (hipersensibilitate la vitamina D).

Factori care scad concentrația calciului seric : calcitonina, cortizonul, fosfatul, deficiența (sau rezistența) vitaminelor D, metastazele osoase (osteoplazice), glucagonul. La recoltarea sîngelui se va evita staza venoasă prelungită care poate crește calcemia prin hemoconcentrație.

— *Dozarea calciului total*

Există metode chimice sau fizice de dozare a calciului total.

— **Metodele chimice** pot fi directe sau indirecte.

Indirecte : Toate metodele din acest grup se bazează pe următorul principiu : calciul este combinat cu un anion pentru a forma un compus insolubil. Această insolubilitate stă la baza separării sării. Anionul compusului insolubil este deplasat printr-un acid puternic și repus în soluție, apoi dozat prin analiză cantitativă. Se pot cita : precipitarea calciului sub formă de molibdat și dozajul fotometric al unui tiocianat de molibden, precipitarea sa sub formă de fosfat și dozajul fotometric al fosforului ,etc. În practică anionul precipitant ce întrunește cele mai multe sufragii este oxalatul. Deplasarea oxalatului insolubil prin acid sulfuric se face obișnuit prin manganometrie sau iodomanganometrie. Datorită meticulozității și marelui număr de manipulații necesare, tehnicile indirecte nu se folosesc în laboratoarele de rutină.

Directe : Metodele moderne de dozare prin mijloace chimice se bazează pe complexometrie. Există substanțe — chelatori (sau complexoni) — susceptibile să împiedice un cation de participare la majoritatea reacțiilor sale obișnuite. Principiul general al metodei a fost dezvoltat de Schwarzenbach în legătură cu sarea disodică a acidului etilen-diamino-tetra cetic (EDTA-Na_2) și cationii alcalino-teroși. Chelatorul adăugat soluției disimulează progresiv cationul prezent aici

și provoacă virajul unui indicator (cel mai frecvent se utilizează un indicator colorat — calceină, indicator Patton și Reeder) în momentul cînd tot cationul a trecut în stare de „complex chelat". În genere, dozajul complexometric se efectuează după o separare a calciului prin precipitare oxalică. Valorile normale sînt cuprinse între 9,5 și 10,5 mg/100 ml cu o cifră medie de 9,8 mg/100 ml.

— **Metodele fizice** fac apel la spectrofotometrie.

Fotometria cu flamă de emisie: Vaporizarea provoacă trecerea sării în stare gazoasă, moleculară, apoi disocierea sa în atomi, din care unii se ionizează. Revenind la starea fundamentală ionul emite o lumină de lungime de undă caracteristică naturii metalului sub forma unui spectru. Lumina, proporțională cu concentrația de calciu, este reculeasă pe o celulă fotoelectrică. Un filtru adecvat produce o selecție în lumina provenind de la flamă, pentru a nu lăsa să treacă decît lungimea de undă caracteristică ionului. Alegerea lungimii de undă a filtrului este limitată datorită interferențelor cu spectrele altor metale prezente (Na, K și Mg). Cifrele normale sînt puțin superioare celor obținute prin metoda complexometrică.

Spectrofotometria cu absorbție atomică se bazează pe faptul că lumina emisă de calciu într-un arc poate fi absorbită dacă fascicolul luminos trece printr-o fază conținînd calciu în stare de vapori. Spre deosebire de fotometria de emisie, unde intervin numai atomii ionizați — ce reprezintă o mică proporție — aici intervin toți atomii într-o stare fundamentală. Gradul absorbției este proporțional cu concentrația calciului în eșantionul vaporizat. În această metodă nu există practic interferență cationică, datorită utilizării unei lămpi cu arc diferit pentru fiecare element. Dimpotrivă, interferența anionică poate fi jenantă. Interferențele pentru calciu sînt datorate fosfaților și sulfaților.

— *Dozarea calciului ionic*

— **Metode biologice**

Metoda McLean și Hastings (1934) (30) se bazează pe faptul experimental că amplitudinea contracției inimii izolate de batracian este paralelă cu concentrația ionilor calcici ai lichidului de perfuzie.

Metoda Soulier și Crosnier (1958) (45), bazată pe acțiunea coagulantă a calciului.

— **Metode chimice**

Au progresat din 1951 cînd Raaflaub a arătat că dacă o mică cantitate de murexid se adaugă soluției ce conține ioni de calciu, la un pH

vecin cu neutralitatea, variaţiile intensităţii coloraţiei soluţiei sînt proporţionale cu cantitatea de calciu ionizant prezentă. Pe acest principiu au fost puse la punct mai multe metode de dozare (35).

— **Metoda electrozilor** selectivi face parte din categoria mijloacelor electrometrice. Electrodul funcţionează ca o pilă de concentraţie. Se lucrează cu un electrod de măsură şi unul de referinţă, diferenţa de potenţial dintre ele fiind proporţională cu logaritmul activităţii calciului în soluţia de dozat (40).

— **Metoda abacurilor.** Utilizarea lor se bazează pe principiul unui echilibru de acţiune de masă între calciu şi proteine, cunoaşterea valorilor calciului şi proteinelor permiţînd să se deducă calciul ionizat. Metoda a fost descrisă de McLean şi Hastings în 1934. Nomograma lor este cea mai veche, cea mai cunoscută şi încă cea mai utilizată cu toate imperfecţiunile sale (vezi şi pg. 101) (Fig. 16). Calciul ionizat reprezintă 46,9% din calciul total (vezi şi pg. 101).

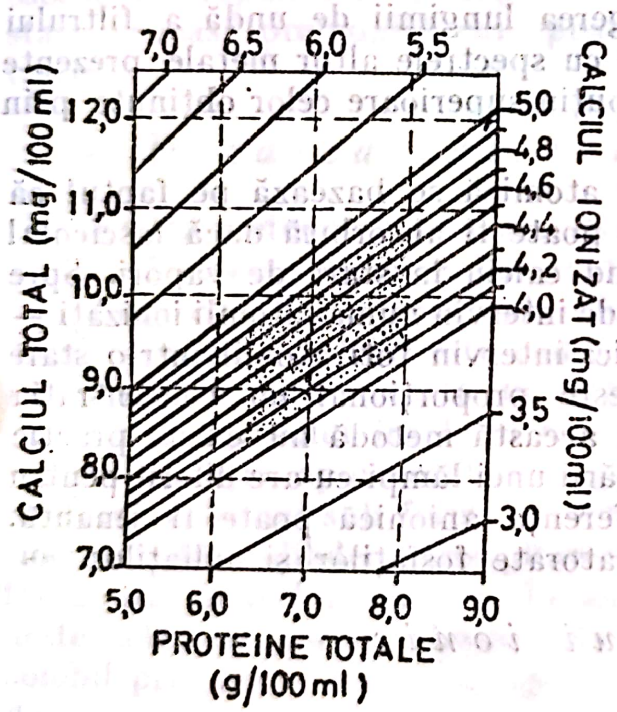


Fig. 16 Nomogramă pentru calculul calciului ionic (McLean şi Hastings. 1935)

Fosfatemia

Fosforul anorganic seric (fosfatemia) reprezintă numai o zecime din fosforul sangvin total care comportă în plus fosfor plasmatic organic (fosfolipide) şi mai ales fosfor globular. Fosforul anorganic se găseşte în ser sub formă de ioni fosfaţi: la un pH normal ei se repartizează 85% ca ioni divalenţi (PO_4H^{--}) şi 15% ioni monovalenţi ($PO_4H_2^-$). Cea de a doua fracţie creşte cînd pH-ul diminuă. Tehnicile de dozaj cele mai curente utilizează molibdatul de amoniu în mediu acid care formează un complex fosfomolibdic a cărui coloraţie albastră este măsurată la spectrofotometru. Valorile normale sînt cuprinse între 3,0—4,0 mg/100 ml la adult. La copii valorile pot atinge 4,0—5,0 mg/100 ml.

Scanned with OKEN Scanner

Calciuria

Calciuria totală din 24 ore este practic singura informație utilă în clinică. Se utilizează aceleași tehnici de dozaj ca și pentru calcemie, luînd totuși măsura de a redizolva în mediu acid un eventual precipitat de fosfat de calciu. Adunarea urinii se face într-un vas decalcefiat cu HCl. Valorile normale sînt cuprinse între 80—250 mg/24 h (medie 150). Calciuria este stabilă și puțin influențată de regim. Marile diferențe de regim (de la un aport de 250 mg la unul de 1 500 mg) se traduc prin modificări ușoare ale calciuriei (100—200 mg). Totuși, se recomandă a se evita laptele și brînza în timpul examenului. Ca pentru orice determinare urinară există totdeauna o oarecare incertitudine asupra caracterului complet al adunării urinii. Este, de aceea, preferabil să se facă trei determinări succesive.

Fosfaturia

Fosfaturia din 24 ore se măsoară cu aceleași tehnici ca și fosfatemia. Interesul clinic este mai mic decît pentru calciurie căci fosfaturia este strîns legată de regimul alimentar. Ea corespunde cu aproximativ 2/3 din fosforul ingerat. Din această cauză fosfaturia nu este utilă diagnosticului decît dacă se poate preciza regimul fosforat și să se asigure o regularitate a sa în zilele care preced examenul. Ca și pentru calciurie, și pentru aceleași motive, este preferabil să se facă 3 determinări succesive. Pentru un regim comportînd 1 g/zi de fosfor, fosfaturia normală este de aproximativ 600 mg/24 h, exprimată în fosfor (unele laboratoare exprimă rezultatul în P_2O_5; în acest caz acesta trebuie divizat prin 2,29 pentru a obține cantitatea de fosfor).

Clearance-ul fosforului

Se măsoară direct pentru că excreția urinară se face pe seama ansamblului fosfaților serici. Și în acest caz sînt necesare condiții definite de regim fosforat (clearance-ul variind cu regimul). În plus, trebuie să se țină cont de orar (clearance-ul este stabil dimineața dar crește puternic după masă). Ca pentru orice clearance valoarea examenului ține și de o strîngere corectă a urinii și de o diureză apoasă suficientă. Examenul este practicat dimineața, pe o durată de 3—4 ore. Valorile fosfaților și ale creatininei sînt determinate în ser și în urină. Valorile normale diferă de la un autor la altul, cu limite extreme cuprinse între 5 și 15 ml/minut (în medie 8—10 ml). În hiperparatiroidism valorile depășesc 15 ml/minut.

Valoarea de reabsorbție a fosforului (TRP)

Această valoare se apreciază măsurînd simultan clearance-ul creatininei endogene, care dă debitul glomerular.

Calculul este următorul:

$$\frac{C_p}{C_{cr}} = \frac{\text{P urinar} \times \text{creatinină serică}}{\text{P seric} \times \text{creatinină urinară}}$$

C_p = clearance fosfat

C_{cr} = clearance creatinină

De obicei, rezultatele sînt exprimate ca proporția din filtratul glomerular reabsorbit de către tubi (TRP = reabsorbția tubulară de fosfați).

$$\text{TRP} = \left[\left(1 - \frac{C_p}{C_{cr}}\right) \times 100\right] \%$$

$$\text{TRP} = \left[\left(1 - \frac{\text{P urinar} \times C \text{ serică}}{\text{P seric} \times C \text{ urinară}}\right) \times 100\right] \%$$

Valorile normale sînt cuprinse între 87% și 95%. În hiperparatiroidismul primar (vezi pg. 130) valorile sînt frecvent scăzute.

Eliminările fecale totale de calciu și fosfor

Aceste valori se măsoară direct după mineralizarea fecalelor. Examenul se face mai multe zile la rînd mai ales la subiecții al căror tranzit digestiv este neregulat. Utilizarea unui colorant (roșu carmin) este recomandată pentru a preciza limitele de timp de colectare. În practică această precauție este adesea insuficientă, căci eliminarea colorantului poate fi etalată pe mai multe eșantioane. Atît pentru calciu cît și pentru fosfor, eliminarea fecală totală este rezultanta a două funcții: absorbția digestivă și excreția. Distincția între fracția ingerată neabsorbită (exogenă) și fracția excretată (endogenă) nu poate fi obținută decît prin trasori radioactivi. Absorbția digestivă este calculată prin diferența între cantitatea ingerată și fracția exogenă din fecale. Aceasta nu poate fi bine cunoscută decît prin metode izotopice. Totuși, se știe că fracția endogenă a calciului fecal este legată în special de secreția sucurilor digestive și variază în limite relativ strîmte (100—250 mg/zi). Se poate, deci, evalua destul de imprecis absorbția calcică plecînd de la regim și de la calciul fecal total.

Scanned with OKEN Scanner

Bilanțul global al organismului

Poate fi stabilit plecînd de la regim și de la excreție. Pentru precizie se va prelungi măsurarea minimum 5 zile. Teoretic, trebuie să se țină cont de excreția urinară, fecală și sudorală. În practică nu este posibilă măsurarea sudorală care, pentru calciu, atinge 100—200 mg/zi. Pe de altă parte, trebuie subliniată dificultatea realizării regimurilor exact dozate în calciu și fosfor. Aceste elemente sînt foarte răspîndite în diverse alimente iar concentrația lor este variabilă chiar pentru un aliment determinat. Se administrează fie rații standardizate și condiționate cu compoziție exact cunoscută (greu acceptate de bolnavi), fie regimuri realizate în dublu (se măsoară à posteriori compoziția prin mineralizare — metodă grea și costisitoare), fie un regim sărac în calciu completat cu o cantitate dată dintr-un aliment bogat în calciu, cum ar fi brînza, de exemplu (șvaițer). Bolnavul trebuie supravegheat atît pentru a ingera regimul în totalitate, cît și pentru a nu mînca nimic din alte surse.

Explorări osoase

Masa totală de calciu și fosfor poate fi apreciată indirect și cu aproximație prin mai multe metode :

— *Măsurarea grosimii corticale pe o radiografie de os lung.* Se raportează grosimea celor două corticale, internă și externă, la diametrul osului. La nivelul tibiei raportul este stabil de 0,48 între 3 și 50 ani.

— *Metoda densiometrică* constă în a se calcula pe o radiografie osoasă cantitatea de săruri minerale traversată de razele X, după densitatea imaginii radiologice. Se studiază un os superficial (calcaneul de profil) și se compară imaginea cu cea a unui etalon opac, radiografiat pe același clișeu. În această tehnică intervin foarte multe elemente aleatorii.

— *Comportarea osului* lung față de vibrații mecanice și măsurarea frecvenței de rezonanță sau pe cea a vitezei de propagare longitudinală. Se utilizează ca sursă de vibrații un cuarț piezo-electric.

— *Metode microscopice* (după biopsia osoasă). Microradiografie (microdensitometrie) sau calcularea proporției de țesut osificat raportat la suprafața totală cu ajutorul unui ocular intergator.

Acreția osoasă poate fi apreciată semicantitativ cu ajutorul marcajului prin tetraciclină și biopsie osoasă. Administrată per os, tetraciclina se fixează rapid pe osul în formare și este detectată prin fluorescență. Se fac două marcaje succesive, separate de un interval de 10 zile

și urmate de o biopsie la 15-21 zile. Se măsoară pe secțiune suprafața țesutului calcificat ce separă cele două inele concentrice marcate prin tetraciclină. Se poate calcula astfel procentajul de os nou format în unitate de timp. Valorile sînt diferite după vîrstă și osul examinat. La nivelul coastelor cifra este de 7,2% pe an la 20 ani și 4% la 55 ani.

— **Resorbția osoasă** poate fi dedusă din bilanțul calcic al organismului și acreție. Poate fi, de asemenea, apreciată prin studiul hidroxiprolinei (vezi pg. 125) și calculul procentajului zonelor de resorbție pe o biopsie osoasă (cu ajutorul oculărelor integratorii).

Explorări utilizînd trasori radioactivi

— **Analiza pool-ului calciului schimbabil**

Dacă se introduce o cantitate de calciu radioactiv într-un sector definit al pool-ului schimbabil, aceasta difuzează în ansamblul pool-ului supunîndu-se acelorași reguli care controlează schimburile atomilor neradioactivi în interiorul pool-ului. De regulă, trasorul este injectat în mediu sanguin, într-un timp foarte scurt. Evoluția radioactivității în mediul sanguin reflectă, pe de o parte, schimburile în interiorul pool-ului și pe de altă parte ieșirile din acesta. Curba radioactivității este, de aceea, constant descrescîndă. Forma acesteia depinde de structura pool-ului schimbabil. Se poate folosi fie Ca^{47} (cu o semiviață de 47 zile), fie Ca^{45} (cu o semiviață de 165 zile), cantitățile injectate fiind de ordinul a 10—20 μCi pentru primul și 5—10 μCi pentru cel de-al 2-lea izotop.

Radioactivitatea plasmatică se măsoară pe o serie de prelevări la început dese iar ulterior mai rare. Prima se face la 5—10'. În prima zi se mai fac 10 prelevări. Ulterior, se face una pe zi. Durata probei este de 1—3 săptămîni. În fiecare eșantion se măsoară, de asemenea, calcemia, se calculează radioactivitatea corespunzînd unui gram sau unui miligram de calciu (radioactivitatea specifică) și se exprimă în fracții din radioactivitatea administrată. Se mai măsoară: calciuria pe 24 h, calciul fecal total și radioactivitatea fecală. În timpul probei bolnavul trebuie să primească un regim calcic constant. Calculul pool-ului, a diverselor compartimente, a schimburilor interne și a căilor de ieșire se face plecînd de la 2 date: formula matematică a curbei plasmatice și un „model" care precizează în mod arbitrar structura generală a pool-ului. Modelul cel mai simplu și cel mai utilizat presupune că toate schimburile (precum și intrările și ieșirile) se fac plecînd de la un compartiment central care este cel de injectare (sistem radiat sau mamilar). Se pot utiliza și sisteme în lanț sau catenare sau modele mai complexe.

Scanned with OKEN Scanner

Trasarea curbei de descreştere a radioactivităţii şi calcule complementare permit să se cifreze diferitele căi de intrare şi de ieşire: calciul fecal endogen este calculat plecînd de la radioactivitatea fecală şi radioactivitatea specifică a plasmei în acelaşi moment; acreţia osoasă este calculată prin simpla substracţie, neglijînd de obicei excreţia sudorală: ieşirea globală din pool = acreţie + calciu fecal endogen + calciurie; absorbţia = cantitatea ingerată — calciul fecal neendogen; resorbţia + absorbţia = suma intrărilor — ieşirile globale din pool. Valorile normale ale diferiţilor parametri ai pool-ului calcic depind de condiţiile experimentale, în special de durata examenului şi de modul de calcul. Masa totală a pool-lui calcic variază astfel între 4,60—13,4 g. Acreţia este de ordinul a 0,40—0,60 mg/zi. Reînnoirea ansamblului pool-ului este de ordinul a 0,7—1,0 g/zi (10—15%/zi.).

Analiza completă a pool-ului calcic şi a schimburilor sale este foarte complicată şi nu poate fi realizată decît dacă se dispune de un ordinator. Din această cauză utilizarea acestui tip de examen este limitată în clinică. Majoritatea autorilor se limitează la o analiză fragmentară, studiindu-se numai descreşterea radioactivităţii plasmatice între 48 h şi 8 zile, perioadă în care ea urmează cu aproximaţie o lege exponenţială simplă. Nu rămîne decît să se extrapoleze la origine dreapta obţinută, aceasta furnizînd direct o evaluare a pool-ului total. Panta permite să se evalueze reînnoirea globală şi să se deducă acreţia. Valorile obţinute prin această metodă sînt de ordinul a 6 g pentru pool-ul total.

— **Studiul absorbţiei digestive** prin ingestie de radiocalciu.

Metodele cele mai simple apreciază numai radioactivitatea plasmatică în timpul orelor ce urmează ingerării trasorului (de obicei Ca^{47}). Forma curbei depinde de cantitatea sării calcice de antrenare (gluconat, lactat, clorură), de momentul orar şi de natura alimentaţiei. Incertitudinea cercetării derivă din faptul că radioactivitatea plasmatică nu depinde numai de cantitatea de radioactivitate absolută ci — de asemenea — şi de difuziunea trasorului în interiorul pool-ului calcic şi de ieşirea sa în afara pool-ului. O altă metodă constă în a studia radioactivitatea fecală în săptămîna ce urmează prizei trasorului, deducîndu-se astfel radioactivitatea absorbită. Interesul practic al metodei este limitat.

— **Alte examene izotopice**

— *Stronţiu 85* se comportă în organism ca şi calciul iar proprietăţile sale fizice sînt favorabile măsurărilor (emisiune de raze gama perioadă de 64 zile).

— *Fosforul 32* este folosit pentru studiul fosforului schimbabil. Valoarea pool-ului total al fosforului este de aproximativ 10 g. Ca și pentru calciu, absorbția fosforului poate fi studiată prin administrarea trasorului per os. Se poate aprecia radioactivitatea plasmatică sau mai bine cea fecală. La normal absorbția este de ordinul a 75%.

Dozarea parathormonului (PTH)

— **Dozarea biologică**

Activitatea biologică a PTH poate fi măsurată prin efectul său pe mobilizarea calcică, prin excreția renală de fosfat, sau prin stimularea activității adenil ciclazice renale la animalul intact sau paratiroidectomizat, in vivo sau in vitro (cîine, șobolan, șoarece, pui de găină).

— **Dozarea RIA**

Determinările radioimunologice ale PTH seric au fost îngreunate de peptidele circulante cu imunoreactivitate PTH-like din ser. Antiserurile la PTH produse prin imunizarea animalelor cu extracte de glande paratiroide porcine sau bovine recunosc probabil diferite porțiuni ale moleculei de PTH uman. Întrucît fiecare cercetător își produce propriile antiseruri la PTH și fiecare antiser are un spectru imunologic diferit, valorile serice ale PTH diferă de la un laborator la altul. Antiserurile ce recunosc întreaga moleculă sau gruparea „amino-terminus" a moleculei PTH sînt utile pentru cercetarea secreției acute de PTH. Antiserul direcționat împotriva grupării „carboxyl terminus" a PTH se folosește în determinarea secreției cronice de PTH, în special la subiecții cu hiperparatiroidism. Serul acestor subiecți conține mari cantități de produși degradați ai PTH cu turnover prelungit și relativ puțin hormon intact. Antiserul produs prin imunizare cu extract de tumoră paratiroidiană umană recunoaște situsurile antigenice atît în porțiunile carboxyl cît și aminoterminale ale moleculei de PTH uman și reacționează încrucișat cu PTH-ul bovin. Folosind acest antiser s-a făcut o diferențiere completă între valorile IPTH-lui (imuno-PTH) subiectului normal și a celui hiperparatiroidian. Utilizînd antiser la PTH 1—34 uman sintetic, concentrațiile IPTH sînt similare la cele două grupe. Aceasta indică prezența de valori relativ normale de PTH aminoterminal (bio-activ) și de fragmente PTH carboxyl-terminale (bio-inactive) cu valori mari în serul pacienților cu hiperparatiroidism. În ciuda acestor limite dozarea radioimunologică a IPTH seric dă informații utile privind secreția acestui hormon la subiectul normal și bolnav. Concentrația serică a IPTH crește în cursul ultimului trimestru

de sarcină și atinge valoarea maximă la parturiție cînd valorile serice ale calciului ionizat scad. Acesta reprezintă un al doilea răspuns fiziologic la marele drenaj de calciu de la mamă la făt în cursul ultimului trimestru. PTH, ca dealtfel și alți hormoni reglatori calcici, prezintă variații în cursul ciclului menstrual (36). Valorile PTH imunoreactiv sînt scăzute în serul cordonului la copiii născuți la termen sau imaturi. Concentrațiile serice ale IPTH rămîn scăzute sau nedetectabile la copiii născuți la termen în primele 72 ore de viață și pentru un timp mai mare la copiii prematuri (12), în ciuda unui declin semnificativ al concentrațiilor plasmatice ale calciului total și ionizat. Supresia funcției paratiroidiene fetale și neonatale precoce este datorată probabil concentrațiilor crescute ale calciului seric prezent în fetus în timpul ultimului trimestru, consecutiv creșterii transferului placental al calciului în această perioadă. Se notează o dublare a IPTH seric între naștere și vîrsta de 6 zile, constatîndu-se ulterior o creștere substanțială pînă la vîrsta adultă. Concentrațiile serice de IPTH au variație diurnă, valorile cele mai mari observîndu-se în primele ore de dimineață. Variabilitatea diurnă poate fi suprimată prin administrare de calcitonină. Concentrațiile serice ale IPTH sînt crescute la pacienții cu hiperparatiroidism primar datorat adenomului sau hiperplaziei glandelor paratiroide sau secreției ectopice de PTH de către neoplasme. Depinzînd de caracteristicile antigenice ale serului anti-PTH utilizat, valorile IPHT în serul pacienților cu hiperparatiroidism primar pot fi crescute nu în valoare absolută, ci numai în relație cu concentrațiile calciului seric. Concentrațiile serice ale IPTH la pacienții cu hiperparatiroidism primar datorat adenomului glandei paratiroide pot fluctua odată cu modificările valorilor calciului seric, dacă serul anti-PTH folosit pentru cercetare recunoaște molecula PTH intactă sau secvența aminoterminală. Pacienții cu insuficiență renală cronică, malabsorbție, administrare de medicamente anticonvulsivante, deficit de vitamină D, pseudohipoparatiroidism au, de asemenea, concentrații serice crescute de IPTH și hiperparatiroidism secundar.

Aplicațiile dozării PTH

— *Valoarea diagnostică*: Dozarea PTH este utilă în formele fruste sau îndoielnice de hiperparatiroidie. Pare inutilă în cursul hiperparatiroidiilor evidente, cu tablou biologic complet (vezi hiperparatiroidismul — pg. 130).

— *Valoare topografică*: În cursul hiperparatiroidiei, dozajul parathormonului în diferite vene eferente ale regiunii tiroparatiroidiene permite localizarea formațiunii hipersecretante (vezi explorări în hiperparatiroidie — pg. 135).

Dozarea calcitoninei

— **Dozarea biologică**

Poate fi realizată prin metode in vivo și in vitro. Toate metodele in vivo se bazează pe efectul hipocalcemiant al calcitoninei la rozătoare. Sensibilitatea metodei este mică, de ordinul a 10 mU MRC. Nu se pot măsura valori serice normale. Această metodă a permis totuși să se deceleze valori mari de calcitonină în plasma subiecților cu cancer medular al tiroidei (vezi pg. 95 „TIROIDA").

— **Dozarea radioimunologică**

Utilizează antiser față de calcitonină umană naturală sau sintetică. În primele lucrări s-a notat o concentrație serică de 0,2—0,4 ng/ml. Îmbunătățirea metodelor a dus la concluzia că valoarea serică este sub limita sensibilității multor radioimunodozări (valori sub 0,1 ng/ml) la subiecții normali. Cu metode perfecționate s-a estimat că valorile bazale normale ale calcitoninei la adult sînt de 5—50 pg/ml. Nu se constată diferențe de sex și vîrstă în ce privește valorile bazale ale concentrației hormonale. Perfuzia de calciu, pentagastrină, glucagon, cresc valorile plasmatice în timp ce alimentația sau administrarea orală de calciu nu o modifică. Efectul stimulator al pentagastrinei este mai mare la bărbat decît la femeie. Femeile par să aibă o rezervă mai mică de calcitonină (34). Valorile sînt crescute în serul cordonului ombilical și cel matern la parturiție. La bolnavii cu carcinom medular al tiroidei (vezi pg. 95 „TIROIDA") și la colateralii cu hiperplazia celulelor parafoliculare, valorile bazale și cele stimulate sînt crescute. Se observă, de asemenea, valori mari la unii pacienți cu hiperparatiroidism, pseudohipoparatiroidism, tumori carcinoide, sindrom Zollinger-Ellison, boală Paget, insuficiență renală cronică.

Măsurarea vitaminei D în ser

Pentru determinare se folosesc metode biologice, cromatografice, de competiție (metoda legării proteice competitive) (2), sau prin radioreceptor (10). În dozarea biologică se utilizează șobolani supuși unui regim rahitigen, sărac în calciu și bogat în fosfor și se măsoară activitatea vitaminică a serului prin efectul asupra absorbției calcice, pe calcificarea epifizei tibiale sau pe fixarea de Ca^{45} la nivelul tibiei. Prin metoda biologică valorile normale sînt de ordinul a 1—2 mU/ml. În metodele cromatografice și de competiție, cholecalciferolul are o valoare de 24—40 ng/ml, iar 25 OH D (dozările de rutină nu disting între 25 OH D_2 și 25 OH D_3) de 11—55 ng/ml. Recent s-a descris o metodă biologică

capabilă să măsoare cantități de ordinul a 1 picogram de 1,25 $(OH)_2D_3$ (47). Cu această metodă valorile normale la adult sînt de $24,8 \pm 2$ pg/ml. Printr-o metodă de radiocompetiție (18) se dau cifre normale de ordinul a $11,9 \pm 6,6$ ng/ml pentru 25 OH D și $6,85 \pm 3,29$ ng/ml pentru 24,25 $(OH)_2D$, determinările fiind făcute la începutul iernii. La subiecții expuși la soare nivelul 25 OH D este de 2—4 ori mai mare. Este scăzută la pacienții cu rahitism prin carență alimentară și în ciroză hepatică. Concentrația 1,25 $(OH)_2D_3$ la subiectul normal este de 0,03—0,06 ng/ml. Scade la bolnavul cu insuficiență renală cronică și crește după transplant renal reușit. Crește la bolnavii cu hiperparatiroidism primar (vezi pg. 130) și scade la cei cu hipoparatiroidism (vezi pg. 138). În excesele terapeutice de vitamină D (la pacienții cu rahitism vitamina D rezistent sau cu hipoparatiroidism) valorile serice ale 25 OH D sînt crescute și corelate cu aportul cotidian de vitamină D. Valoarea calciului seric nu trebuie totuși corelată cu concentrația 25-OH-D. Hipercalcemia poate apare la valori ale 25-OHD la care alți subiecții sînt normocalcemici.

Dozarea CAMP (AMP ciclic)

AMP ciclic este intim asociat cu acțiunile hormonale. Determinarea CAMP permite diferențierea între hipoparatiroidism și pseudohipoparatiroidism ca și cea între hipercalcemiile de diferite cauze. În urină CAMP este dozat direct prin radioimunodozare. Din plasmă, CAMP este izolat prin cromatografie cu schimbători de cationi și dozat tot radioimunologic. Limitele normale sînt de 1,0—11,5 μM/l (micromolar) în urină, de 17—33 nM/l (nanomolar) în plasmă la bărbați și 11—27 nM/l la femeie. În cazurile de hipercalcemie produse prin carcinom sau sarcoidoză (etiologie neparatiroidiană) valorile CAMP urinar sînt mai mici decît la subiectul normal și mai mici decît la pacienții cu hiperparatiroidism. În acest ultim caz administrarea de calciu nu scade NCAMP (AMP ciclic nefrogenic) cum se întîmplă la subiecții normali (7).

Hidroxiprolinuria

Măsurarea excreției urinare a hidroxiprolinei permite o apreciere a turnoverului osos (vezi și pg. 119) și în special a resorbției. Hidroxiprolina este un produs final al dezagregării colagenului. Înaintea dozării, bolnavii sînt supuși la un regim sărac în colagen. Se exclud din alimentație cu 24 ore înainte și în timpul recoltării urinei carnea,

Scanned with OKEN Scanner

peștele, gelatina. Urina din 24 ore (de la 8 la 8) se recoltează pe toluen și se ține la +4°C pînă la hidroliză. Există mai multe metode de dozare. Valoarea medie pe 24 ore a hidroxiprolinuriei este de 30 mg cu limite între 16—40 mg la subiectul sănătos. Valori crescute se întîlnesc în perioada de creștere (50—90 mg/24 h) și în afecțiunile cu turnover osos crescut (hiperparatiroidie, maladia Paget, hipertiroidie, acromegalie etc.).

Dozarea fosfatazelor

Activitatea fosfatazică a serului se măsoară prin acțiunea pe un fosfat în condiții definite de durată, temperatură, substrat și pH (5 sau 9,8).

— **Tehnica King-Armstrong** dozează cantitatea de fenol liberat în 15 minute pe seama fenil fosfatului disodic (1 mg = 1 unitate).

— **Tehnica Bodansky** dozează cantitatea de fosfor liberată într-o oră pe seama beta glicerofosfatului de Na (1 mg = 1 unitate).

Valorile normale la un pH alcalin sînt de 3—13 U.K.A. și de 2—5 U.B. (1 U.K.A. = 2,5 U.B.). La copii valorile sînt de 2—3 ori mai mari. Nivelul seric al fosfatazei alcaline este un bun index al activității osteoblastice. Valori crescute se observă în hiperparatiroidismul primar ca și în alte afecțiuni cu afectare osoasă cum ar fi boala Paget, osteomalacia, rahitismul, osteopatia renală, sarcomul osteogenic, metastazele osoase carcinomatoase etc. Valorile crescute vor fi interpretate ca rezultat al unei afecțiuni osoase numai dacă s-au exclus tulburările hepato-biliare. Fosfataza acidă serică poate fi de asemenea crescută în hiperparatiroidismul primar.

Magneziul plasmatic

Metodele de dozare a magneziului sînt numeroase, putînd fi clasificate în 4 grupe: metode utilizînd precipitarea magneziului în fosfat amoniaco-magnezian, după care se realizează dozajul sub formă de ortoxichinoleat, lectura făcîndu-se prin titrare bromometrică sau prin fotocolorimetrie; dozajele colorimetrice directe sînt cele mai folosite, colorantul cel mai des utilizat fiind galbenul de titan; spectrofotometria cu flamă; spectrofotometria cu absorbție atomică. Oricare ar fi metoda de dozare, valoarea normală a magneziului seric este de $1{,}8 \pm 2{,}4$ mg/100 (1, 2—3 mEq/l). În hiperparatiroidismul primar valorile magneziului seric pot fi scăzute.

Scanned with OKEN Scanner

Teste dinamice

— **Teste de hipercalcemie provocată**

— *Testul Kyle și Haas* (1953, 1963) (19, 28) : Se măsoară clearance-urile fosfatului și creatininei în prima zi a testului între ora 8 și 10 dimineața. Sîngele este recoltat la ora 9. Între ora 21 și miezul nopții se perfuzează 15 mg Ca^{++}/Kg corp în 500 ml ser fiziologic (10 ml gluconat de calciu 20% = 180 mg Ca^{++}). Se recoltează sînge la începutul și sfîrșitul testului. În ziua a 2-a se măsoară din nou clearance-ul fosfaților și creatininei exact ca și în ziua precedentă. Întinderea testului pe timp de două zile are ca scop să elimine o interpretare falsă datorată variațiilor fosfaturiei în diferite momente ale zilei. Testul are valoare numai cînd calciul seric crește cu cel puțin 3 mg în timpul perfuziei.

Interpretare : Clearance-ul renal al fosforului are o medie de 8—10 ml (vezi pg. 117). După hipercalcemie clearance-ul fosforului poate scădea cu peste 50% la subiectul normal. Această scădere este sub 25% la unii pacienți cu hiperparatiroidism primar. Răspunsuri anormale se mai notează în anomaliile de sensibilitate renală la PTH (pseudohipoparatiroidie), insuficiență de secreție a PTH (hipoparatiroidism), stările de frenaj permanent al paratiroidelor (hipercalcemii de origine neparatiroidiană) (28).

— *Testul Pak* (33) : Pacientul primește o dietă constantă 3 zile, cu o cantitate de aproximativ 400 mg calciu, 1 000 mg fosfor și 100 mEq de sodiu. Prima zi de regim este ziua de echilibrare. Cea de a 2-a este ziua de control pentru perfuzia calcică. În cea de a 3-a zi, la ora 9 se începe perfuzia de calciu (gluconat de calciu) : 15 mg calciu/Kg corp diluat în 500 ml ser fiziologic administrat i.v. în timp de 4 ore. Se colectează urina în porțiuni de 12 ore, începînd de la ora 9 a zilei de control. Se determină fosforul și creatinina în fiecare probă. Valoarea fosforului este exprimată ca rată (în greutate) la valoarea creatininei urinare (mg fosfor/mg creatinină). Excreția urinară a fosforului în jumătatea a 2-a a zilei de perfuzie calcică este comparată cu cea corespunzătoare din ziua de control. La subiecții normali, rata P/Cr scade între —29% și —80% (valoarea medie —52,7%). La hiperparatiroidieni rata variază între —25% și +26% (medie —7,7%) (33).

— *Testul Klotz* : Se injectează intravenos rapid, în cîteva minute, 0,8 ml gluconat de calciu 10% pe Kg/corp. Se recoltează sînge în momentele 0,15', 1 h 30', 2 h, 2 h 30', 3h. Testul are scopul de a explora secreția de calcitonină. Răspunsul normal este o creștere a calcemiei cu 25—30% urmată de revenirea la cifra inițială la 2 h 30'. La tiroidectomizat (deficit de calcitonină) triunghiul hipercalcemiei provocate

este lărgit sau chiar transformat într-o curbă în platou. Uneori chiar la 3 h 30' nu se ajunge încă la valoarea bazală (23). În ultimul timp, testele dinamice de încărcare calcică se asociază determinării PTH și/sau CAMP total sau NCAMP (AMP ciclic nefrogenic) (7). La normal administrarea de calciu scade valoarea IPTH ca și a NCAMP. În hiperparatiroidie (vezi pg. 130) această supresie este mai puțin marcată.

— **Teste de hipocalcemie provocată**

— *Testul Jones și Fourman* : Se administrează intravenos EDTA-Na_2 70 mg/Kg corp în 500 ml ser glucozat 5% în timp de 2 h. Pentru a preveni durerile provocate de perfuzie se adaugă 20 ml de procaină 2% în perfuzie. Se recoltează sînge în momentele 0, 2, 4, 8, 12 și 24 h. Se măsoară calciul nelegat de EDTA prin titrare. La subiecții normali valoarea calciului nelegat de EDTA scade cu 2—3 mg% la sfîrșitul perfuziei și revine la valorile normale la 12 h. Se consideră că această corecție rapidă a hipercalcemiei se datorează mobilizării de calciu produsă de stimularea secreției de PTH. În insuficiența paratiroidiană scăderea la 2 h este mai pronunțată decît la subiecții sănătoși. Revenirea la normal este întîrziată, după 12 h (21).

— *Testul Klotz* : Se injectează într-o perfuzie de ser glucozat fiziologic 50 mg EDTA-NA_2/Kg corp în timp de 2 h. Se dozează calcemia la 0, 2, 8, 12, 24 h. La 2 h scăderea calcică realizată este în medie de 25% în raport cu cifra de plecare. La subiectul normal repararea este de 82±2% din cifra de plecare la 8 ore și peste 90% la 12 h. La hipoparatiroidian repararea este sub 80% la 8 h și sub 90% la 12 h. Adesea chiar la 24 h calcemia hipoparatiroidianului nu revine la valoarea de start. La hiperparatiroidian corecția este accelerată și depășește 85% la 8 h. Testul nu se practică decît atunci cînd calcemia bazală este normală (24).

— *Testub la fitat* : Pacientul este pus la un regim sărac în calciu (fără lapte, fără brînză) și i se adaugă cîte 8 g de fitat de Na pe zi. Fitatul de calciu ce se formează nu se absoarbe. Absorbția intestinală a calciului este aproape complet blocată. În ziua a 7-a individul sănătos are o calcemie normală grație stimulării paratiroidiene și lizei osoase consecutive. Hipoparatiroidianul frust se demască, calcemia scăzînd la aproximativ 82 mg%. Sub fitat se reduce, de asemenea, eliminarea renală de calciu. Menținerea unei calciurii crescute este un argument în favoarea unei hipercalciurii esențiale.

— **Testul la PTH (Ellsworth-Howard — 1934) (17)**

Testul va fi evitat atunci cînd se intenționează o determinare radioimunologică a PTH datorită formării de anticorpi anti-PTH. Testul

poate fi utilizat atît pentru diagnosticul pseudohipoparatiroidiei (vezi pg. 112) cît și pentru cel al hiperparatiroidiei. Există multiple variante ale testului în funcție de preparatul folosit, ritmul injecțiilor, numărul de zile. Injecția de PTH la subiectul sănătos produce o scădere a indexului reabsorbției tubulare de fosfat (vezi pg. 118). Această scădere este mai evidentă la hipoparatiroidieni. În cazurile de hiperparatiroidie se notează o ușoară rezistență la hormonul exogen.

— *Tehnică pentru diagnosticul hiperparatiroidismului primar*: După cină subiectul testat nu mai bea și nu mai mănîncă pînă a 2-a zi dimineața. La ora 20 pacientul își golește vezica iar urina se aruncă. Se începe imediat o perfuzie lentă cu 1 000 ml ser glucozat 5%. Se colectează toată urina din următoarele 12 h și se dozează fosforul și creatinina. Perfuzia este reglată pentru a se termina între ora 7 și 8 dimineața La ora 8 se recoltează sînge pentru dozarea fosforului și creatininei. Apoi pacientul este lăsat să-și urmeze activitățile normale. La ora 20 în cea de-a 2-a zi se pune o perfuzie similară celei din ziua precedentă, dar cu adăugare de parathormon (200 unități USP extract paratiroidian Lilly). Extractul paratiroidian trebuie să fie totdeauna testat și la subiectul normal (aceeași metodă). Din motive de precauție pacientul va fi testat la extractul paratiroidian prin injectare intradermică pentru a se preveni reacțiile alergice (se injectează intradermic extract paratiroidian diluat de 10 ori cu ser fiziologic).

Interpretare: Injecția de PTH produce o scădere semnificativă a reabsorbției tubulare de fosfat (TRP) la subiectul normal și la cel cu hipercalcemie de altă cauză decît hiperparatiroidismul primar (TRP scade cu 11,5 — 27,5%). În hiperparatiroidismul primar reabsorbția scade cu maximum 6,8%.

— *Tehnică pentru diagnosticul pseudohipoparatiroidiei*: În prima zi a testului se colectează urina din oră în oră timp de 6 ore, de preferat după-amiaza, cînd fosfaturia este mai stabilă. În fiecare fracțiune de urină se dozează volumul, fosfații și creatinina. În ziua a 2-a se recoltează urina la aceleași intervale iar la sfîrșitul celei de a 3-a ore se injectează 200 unități USP hormon paratiroidian Lilly (1 ml = 100 unități USP). Pentru a preveni reacțiile alergice se face o testare intradermică cu 0,1 ml extract paratiroidian diluat 1/10 cu ser fiziologic. Produsul poate fi eventual testat și la un subiect normal, după aceeași tehnică.

Interpretare: La subiectul normal se produce o creștere de 100% a excreției de fosfat în prima oră după injecție de extract paratiroidian. Această creștere este mult mai pronunțată în hipoparatiroidia postopera-

Scanned with OKEN Scanner

torie și în unele cazuri de hipoparatiroidism idiopatic. Răspunsul este nul sau foarte slab la bolnavul cu pseudohipoparatiroidism.

Determinarea CAMP după administrare de PTH: Se determină valorile CAMP urinar (vezi pg. 125). Administrarea intravenoasă de PTH determină o creștere a CAMP urinar la subiectul normal și la cel cu hipoparatiroidism. Această creștere nu se produce în pseudohipoparatiroidism (vezi pg. 142).

— **Proba la glucocorticoizi** (Testul la cortizon allui Dent 1956) (14)

Se folosește pentru diagnosticul hipercalcemiilor.

Metodă: Se administrează 150 mg cortizon sau 30 mg prednison pe zi, timp de 10 zile. Se determină calciul seric înaintea testului și în zilele 5, 8 și 10.

Interpretare: Din lucrările lui Dent se poate conclude că, cortizonul și derivații săi nu afectează hipercalcemia dată de hiperparatiroidie, în timp ce produce o scădere a calcemiei în hipercalcemia de alte etiologii (sarcoidoză, hipervitaminază D). S-au observat totuși excepții în ambele sensuri. Cu toate acestea testul la cortizon este util în diagnosticul diferențial al hipercalcemiilor datorită simplității sale.

Diagnosticul bolilor paratiroidiene

Hiperparatiroidismul

Hiperparatiroidismul caracterizat printr-o secreție crescută de PTH, se poate întîlni în 3 situații: hiperparatiroidism primar; hiperparatiroidism secundar — datorat hiperplaziei reactive a glandelor ca rezultat al unei insuficiențe renale cronice, osteomalacii sau rahitism; hiperparatiroidism terțiar — caracterizat prin autonomizarea funcțională paratiroidiană ce poate surveni ca stadiu evolutiv al unui hiperparatiroidism secundar.

1. Hiperparatiroidismul primar

Cauze: adenomul solitar sau multiplu, hiperplazia difuză, carcinomul paratiroidian. Adenomul paratiroidian se asociază uneori cu adenoame ale altor glande endocrine (sindromul de adenomatoză endocrină multiplă).

Tablou clinic

Tulburările clinice sînt variabile, dar pot fi grupate după etiopatogenie sau frecvenţă: — *semne datorate hipercalcemiei şi hipercalciuriei*: anorexie, greţuri, vărsături, constipaţie, pierdere în greutate, cefalee; oboseală şi astenie musculară; polidipsie şi poliurie (diabet insipid nefrogen cîştigat); modificări neuro-psihice — „nevroză", modificări ale personalităţii, comă, convulsii. — *semne datorate calcificărilor viscerale*: renale — calculi, nefrocalcinoză; oculare — depozite conjunctivale şi palpebrale, keratopatie în bandă. — *semne datorate creşterii resorbţiei osoase*: dureri şi deformări osoase: fracturi „patologice"; osteoclastoame; modificări radiologice (vezi mai jos). *Elemente rare*: insuficienţă renală (în special cu calculi sau nefrocalcinoză); ulcer peptic (în special cu modificări renale sau unele dintre semnele descrise mai sus); sindrom Zollinger-Ellison; pancreatită acută; pancreatită cronică şi calculi pancreatici; tetanie la nou-născut (sugerînd o hiperparatiroidie la mamă); formaţiune tumorală cervicală (palpabilă sau vizibilă la examenul baritat); sindrom de adenomatoză endocrină multiplă; hiperuricemie, gută; modificări ale chemotaxiei (migrarea direcţionată) şi a migrării neordonate a neutrofilelor (22). Oricare dintre aceste elemente pot alerta medicul asupra posibilităţii unui hiperparatiroidism.

Modificări radiologice

Modificările scheletale nu sînt de multe ori percepute radiologic deoarece trebuie să se piardă peste 25% din calciul osos pentru ca să devină vizibile. În cazurile mai avansate se observă o demineralizare generalizată.

— Modificări în oasele lungi

— *Resorbţia subperiostală* este modificarea osoasă cea mai precoce şi cea mai specifică. Se observă, caracteristic, la falangele mîinilor. Un desen dantelat se observă sub periostul falangelor, dînd impresia de „stîlp de lemn putred". Modificări similare se pot observa în alte oase lungi, în special la extremitatea distală a cubitusului şi a suprafeţei inferioare a gîtului femural. Eroziuni subperiostale pot fi văzute şi la nivelul suprafeţei inferioare a treimii externe a claviculei.

— *Demineralizarea generalizată* are grade diferite. Rarefacţia osoasă este o modificare radiologică nespecifică dar la unii hiperparatiroidieni se pot observa zone localizate de osteită fibroasă suprapuse pe o rarefacţie generalizată.

Scanned with OKEN Scanner

— *Chistele osoase și tumorile giganto-celulare* pot reprezenta unica anomalie sau pot fi văzute în număr mare la pacienți cu rarefacție osoasă avansată. Un chist sau un osteoclastom poate depăși suprafața osoasă și să se prezinte ca o formațiune palpabilă. Locul comun al chiștilor osoși în oasele lungi este reprezentat de partea medulară centrală a diafizei. Se mai pot întîlni în metacarpiene, coaste și pelvis. Tumorile giganto-celulare au de obicei o structură septată, cu aspect de fagure pe imaginea radiologică. Uneori tumorile giganto-celulare nu pot fi diferențiate radiologic de chisturile osoase decît după tratamentul afecțiunii : tumorile giganto-celulare se recalcifică rapid în timp ce chisturile rămîn neschimbate. Aspectul radiologic al chisturilor și tumorilor giganto-celulare nu este specific, putînd fi asemănător cu tumorile plasmocitare, granuloamele lipoide și uneori cu metastazele canceroase.

— *Osteoscleroza* poate fi văzută foarte rar în hiperparatiroidismul primar. Dimpotrivă, în hiperparatiroidismul secundar este mai frecventă.

— Modificările craniene

Sînt asemănătoare celor observate în oasele lungi : eroziune subperiostală, demineralizare generalizată, chiste osoase și osteoclastoame. Eroziunea subperiostală este observată la extremitatea craniană ca o pierdere a laminei dura. Semnul este totuși de mică importanță putînd avea un caracter nespecific. Mulți pacienți pot fi edentați. Aspectul radiologic al decalcifierii craniene este caracteristic. Acesta pare stropit, asemănător unei sticle sparte, putînd aminti imaginea observată în boala Paget. Chistele și osteoclastoamele mandibulei pot fi primul semn al hiperparatiroidismului. Leziuni similare se pot întîlni și în alte oase ale feței.

— Modificări vertebrale și pelviene

Demineralizarea generalizată poate antrena o prăbușire vertebrală. La nivelul pelvisului pot fi întîlnite, de asemenea, toate anomaliile descrise mai sus.

Modificări biochimice

— *Calcemia* (vezi și pg. 114). Hipercalcemia este aproape constantă în hiperparatiroidie. Hiperparatiroidismul primar normocalcemic există dar este extrem de rar. Hipercalcemia reprezintă criteriul major de diagnostic.

— *Calciuria* pe 24 ore este frecvent crescută (vezi și pg. 117). Nu reprezintă un semn de mare valoare diagnostică.

— *Fosfatemia* (vezi și pg. 116) este scăzută. Se pot însă observa și valori normale sau chiar crescute în special cînd rinichiul este afectat.

Scanned with OKEN Scanner

— *Fosfaturia* (vezi şi pg. 117) nu-i de mare interes diagnostic dacă aportul nu-i riguros controlat. Hiperfosfaturia persistentă sub un regim sărac în fosfaţi este sugestivă pentru hiperparatiroidism.

— *Fosfataza alcalină* (vezi şi pg. 126) este de obicei crescută, mai ales în prezenţa leziunilor osoase radiologice.

— *Hidroxiprolina urinară* (vezi şi pg. 125) este crescută atît la pacienţii cu leziuni osoase vizibile radiologic cît şi la cei fără leziuni osoase traduse radiologic sau clinic.

— *Magneziul seric* (vezi şi pg. 126) este scăzut la unii hiperparatiroidieni. Există o relaţie inversă semnificativă între valorile calcemiei şi cele ale magneziemiei.

— Valoarea $1,25(OH)_2D_3$ (vezi pg. 124) este crescută.

Diagnosticul hiperparatiroidismului primar

În faţa unei suspiciuni de hiperparatiroidism primar explorările trebuie efectuate în 4 etape: stabilirea existenţei neîndoielnice a hipercalcemiei; excluderea altor cauze de hipercalcemie şi probare pe baze biochimice a hiperparatiroidismului primar; stabilirea naturii şi localizării leziunii paratiroidiene; cercetarea complicaţiilor şi asociaţiilor hiperparatiroidismului primar.

— *Stabilirea existenţei neîndoielnice a hipercalcemiei* se face prin determinări repetate. Este necesar ca recoltarea să se facă dimineaţa pe nemîncate şi cu minimă compresie venoasă.

— *Excluderea altor cauze de hipercalcemie şi diagnosticul pe baze biochimice al hiperparatiroidismului.* Cauzele cele mai frecvente ale hipercalcemiei: hiperparatiroidismul primar, sarcoidoza, carcinomul metastatic al osului, mielomatoza, carcinoame neafectînd osul, sindromul de lapte şi alcaline, intoxicaţia cu vitamină D, tireotoxicoza, boala Addison, hipercalcemia idiopatică a copilului, boala Paget. Examenul clinic atent poate orienta diagnosticul. Un examen util în diagnosticul diferenţial al unei hipercalcemii îl reprezintă testul la glucocorticoizi (vezi pg. 130). Calcemia scade la bolnavii cu intoxicaţie cu vitamină D sau sarcoidoză, în timp ce cea cauzată de hiperparatiroidismul primar rămîne neschimbată. Rezultatele testului în sindromul lapte-alcaline, mielomatoză şi carcinomatoză secundară sînt variabile. Multiple teste, unele foarte sofisticate, au fost propuse pentru a confirma diagnosticul de hiperparatiroidism primar, dar nici unul nu este atît de folositor ca dozarea repetată a calcemiei. Determinarea calciului ionic (vezi

pg. 115) este utilă în cazurile cu calcemie totală numai ușor crescută, însă tehnicile actuale sînt dificile, greu accesibile sau expuse erorilor. Există situații — rare — cînd hiperparatiroidismul rămîne normocalcemic. Explorarea și diagnosticul pleacă în aceste cazuri de la constatarea unor calculi renali și uneori chiar a leziunilor osoase (osteită fibroasă), dar cu valori repetate normale ale calcemiei. Hiperparatiroidismul normocalcemic poate fi diferențiat de hipercalciuria idiopatică prin folosirea diureticelor tiazidice. La bolnavii cu hipercalciurie idiopatică, calciul urinar scade după terapia cu tiazide, fără o creștere a calciului seric. Dimpotrivă, pacienții cu hiperparatiroidism normocalcemic prezintă o scădere a eliminării calcice urinare la tiazide, dar valorile calciului seric cresc la cifre anormale în timp scurt. Reducerea hipercalciuriei sub un regim sărac în calciu (5—7 zile) infirmă o suspiciune de hiperparatiroidism dar persistența acesteia nu-i un semn specific. Absorbția calciului este crescută (vezi pg. 118 și 121) și poate persista uneori chiar după paratiroidectomie, în ciuda normalizării celorlalți parametri, inclusiv a valorii $1,25(OH)_2D_3$ (4). Turnoverul calcic este crescut (vezi pg. 120) dar nu în mod constant. În general explorările radioizotopice nu sînt încă de mare valoare în diagnosticul de rutină al hiperparatiroidismului. Determinarea clearance-ului fosfat (vezi pg. 117) și a TRP (vezi pg. 118) aduc date utile diagnosticului. Hipercalcemia provocată după metoda lui Pak (vezi pg. 127) sau alte tehnici au o certă valoare diagnostică. Testul are o valoare particulară în hiperparatiroidismul primar normocalcemic. Dozarea PTH (vezi pg. 122) este utilă în formele fruste sau îndoielnice de hiperparatiroidie. Nu este necesară în explorarea hiperparatiroidiilor evidente, cu tablou biologic complet. Cateterizarea venoasă selectivă cu determinarea PTH are mare valoare în localizarea tumorilor. Dozarea AMP ciclic (vezi pg. 125) permite diferențierea de hipercalcemiile de altă natură. Scăderea CAMP reprezintă, dealtfel, un indiciu bun al reușitei paratiroidectomiei la pacienții cu hiperparatiroidism primar (46).

— *Stabilirea naturii și localizării leziunii paratiroidiene.* Adenoamele paratiroidiene sînt foarte rar palpabile. Localizarea adenomului este posibilă prin mai multe tehnici:

— Examen radiologic: Radiografia cervico-mediastinală nu are, de obicei, valoare. Uneori, totuși, permite descoperirea adenomului. Examenul baritat relevă uneori deplasarea traheei. Foarte rar se observă modificări esofagiene care se dovedesc mai tîrziu a fi de cauză paratiroidiană. Folosind o metodă standardizată de esofagrafie cervicală, Sofianides și colab. (44) reușesc totuși să localizeze preoperator

adenoamele paratiroidiene. Esofagramele sînt realizate în proiecție frontală, cu o cameră de 105 mm utilizînd o filmare secvențială rapidă. Expunerea filmului se sincronizează în așa fel încît roentgenogramele sînt obținute cu esofagul destins maximal. Paratiroidele mărite determină o denivelare persistentă esofagiană pe multiple filme.

— Arteriografia selectivă (27): Se urmărește evidențierea arterei tiroidiene inferioare. Adenoamele nu sînt vizualizate prin injectarea substanței de contrast, dar se poate nota deplasarea arterei tiroidiene inferioare.

— Scintigrama cu selenometionină Se^{75} (11,37); Selenometionina este captată în mod normal de către tiroidă și paratiroidie. După ce captarea tiroidiană este blocată prin administrare de T_3, administrarea ^{75}Se selenometioninei și scintigrafierea întregii regiuni cervicale poate permite evidențierea de arii de activitate crescută, indicînd locul adenomului sau glandelor paratiroidiene hiperplazice. Nu are valoare practică mare deoarece numai tumorile relativ voluminoase pot fi detectate.

— Termografia paratiroidiană (41): Nu a dat rezultatele scontate.

— Utilizarea albastrului de toluidină (15,43): Folosirea acestui colorant se face per operatoriu, prin perfuzie. Colorarea electivă a paratiroidelor de către colorant este însă inconstantă și moderată. În plus, albastrul de toluidină s-a dovedit a fi periculos în dozele eficace (colaps cardiovascular și chiar oprirea inimii).

— Cateterizarea venoasă selectivă și radioimunodozarea PTH (38): Tehnica are o mare valoare în localizarea adenoamelor în special cînd o primă intervenție nu a putut permite exereza leziunii cauzale sau cînd tumorile sînt multiple sau ectopice, în particular mediastinale. Tehnica constă în introducerea unui cateter în vena femurală și trecerea sa prin vena cavă inferioară și superioară pînă la gît. Se recoltează sînge la diverse nivele și se dozează IPTH. Pentru diferențierea între adenom și hiperplazie și localizarea preoperatorie a glandelor paratiroide hiperfuncționale s-a propus asocierea dozării PTH cu testul de perfuzie calcică. Reiss și Canterbury (1969) (39) găsesc că valorile circulante ale PTH sînt supresibile în timpul perfuziei calcice la majoritatea bolnavilor cu hiperplazie primară pe cînd la cei cu adenoame supresia este minimă sau absentă. Alți autori constată supresibilitatea și în caz de adenoame sau chiar carcinoame paratiroidiene (32). Mai recent s-au propus în acest scop teste in vivo și in vitro prin folosire de celule paratiroidiene umane

dispersate (in vitro) (8,9) sau determinarea componentului nefrogenic a CAMP urinar (NcAMP) (in vivo) (42,6).

— *Cercetarea complicațiilor și asociațiilor hiperparatiroidismului primar.* Complicațiile cele mai importante și cele mai frecvente sînt cele renale. La toți bolnavii cu hiperparatiroidism primar și în particular la cei cu calculi renali sau nefrocalcinoză este extrem de important să se cerceteze starea funcțională renală. La peste 2/3 dintre pacienții cu hiperparatiroidism se găsesc calculi renali. Hipertensiunea este, de asemenea, frecventă, uneori fiind legată de afectarea renală. Mai mulți factori contribuie la producerea leziunilor renale și, eventual, a insuficienței renale: depozitele de calciu, fibroza și cicatricile în parenchimul renal, calculii din sistemul pielo-calicial, uropatia obstructivă, infecțiile urinare, lipsa de răspuns tubular la hormonul antidiuretic. Cînd hiperparatiroidia și insuficiența renală coexistă, este adesea dificil și chiar imposibil să se determine care este afecțiunea primară.

2. Hiperparatiroidismul secundar

Sindromul este definit ca o stare de hipersecreție de parathormon cu rol compensator. Se constată o hiperplazie generalizată a celor patru paratiroide.

— *Cauze*: insuficiența renală cronică, osteomalacia și rahitismul. Hiperfosfatemia și hipocalcemia ce rezultă induc hiperplazia și hiperfuncția paratiroidiană ca mecanism compensator.

— *Constatări biochimice*: Calcemia este, de obicei, scăzută, dar poate fi normală. La pacienții cu insuficiență renală cronică fosfatemia este aproape invariabil crescută, uneori cu valori foarte mari; cînd se asociază insensibilitatea la vitamina D, cifrele pot fi scăzute sau normale. În osteomalacie și rahitism fosfatemia este scăzută. În hiperparatiroidismul secundar absorbția intestinală a calciului este redusă, în contrast cu hiperparatiroidismul primar.

— *Constatările radiologice* nu se deosebesc de cele din forma primară a bolii. Se întîlnesc în plus aspectele tipice ale osteomalaciei și rahitismului. În insuficiența renală cronică tabloul radiologic este complex, coexistînd elemente de hiperparatiroidism, osteomalacie și osteoscleroză. Calcificări metastatice în țesuturile moi se pot observa în orice formă de hiperparatiroidism.

— *Diagnosticul între hiperparatiroidismul primar și secundar* este dificil, uneori imposibil. Afectarea renală cu consecințele sale biochimice se poate observa în hiperparatiroidismul primar produs de un adenom. În acest caz poate apare hiperplazia secundară a glandelor normale.

În unele cazuri de hiperparatiroidism secundar se poate dezvolta un adenom autonom într-una dintre glandele hiperplaziate (hiperparatiroidism terţiar). Se poate considera că în prezenţa unui tablou de insuficienţă renală cronică, cu hipocalcemie considerabilă, constatarea unor semne radiologice de hiperparatiroidie poate fi interpretată ca fiind consecinţa unei hiperplazii glandulare secundare. În acest caz nu este indicată paratiroidectomia. Dacă insuficienţa renală cronică se asociază cu hipercalcemie se va suspiciona un adenom autonom sau parţial autonom, deşi hipercalcemia poate apare în cursul insuficienţei renale primare chiar cînd modificările structurale ale paratiroidelor sînt cele ale hiperplaziei secundare. La bolnavii cu insuficienţă renală cronică şi normocalcemie, diagnosticul diferenţial este uneori imposibil de făcut. La aceşti pacienţi explorarea cervicală poate fi uneori justificată. Tratamentul insuficienţei renale cronice prin hemodializă poate ameliora tabloul osos (radiologic şi bioptic) şi constitui în acest caz un element de diagnostic diferenţial.

3. Hiperparatiroidismul terţiar

Expresia defineşte adenoamele paratiroidiene dezvoltate pe baza unei hiperplazii îndelungate datorate malabsorbţiei sau unei insuficienţe renale cronice (vezi şi hiperparatiroidismul secundar — pg. 136). Afecţiunea poate fi suspectă la orice bolnav cu malabsorbţie sau insuficienţă renală la care apare o hipercalcemie. Cînd calcemia totală este numai uşor crescută, determinarea calciului ionic (vezi pg. 115) poate fi de mare valoare. La majoritatea bolnavilor se constată semne radiologice şi histologice de osteomalacie şi de osteită fibroasă chistică.

Poliadenomatoza endocrină (Neoplazia multiplă a glandelor endocrine)

Hiperparatiroidismul este unul din elementele sindromului de poliadenomatoză endocrină multiplă. Formaţiuni glandulare sau celule cu origine embriologică comună derivate din creasta neurală şi care au proprietatea de a capta precursori aminici şi a-i decarboxila sînt desemnate ca sistem APUD (Amine precursors uptake and decarboxilation). Tumorile dezvoltate pe seama acestor elemente au fost denumite apudoame. Acestea sînt de obicei multiple. Au fost descrise două tipuri grupînd diverse elemente :

— **Tipul I** (Sindromul Wermer) include adenomul cromofob hipofizar sau adenomul prolactinic (49), adenomul paratiroidian, sin-

dromul Zollinger-Ellison și tumori funcționale ale diverselor elemente ale insulelor Langerhans. Se pot asocia lipoame multiple, carcinomul bronșic, gușa nodulară adenomatoasă.

— **Tipul II** (Sindromul Sipple) cuprinde feocromocitomul, carcinomul medular al tiroidei și poate include adenomul paratiroidian. Aceasta din urmă se poate dezvolta secundar hiperproducției cronice de calcitonină și hipocalcemiei consecutive care stimulează funcția paratirodiană. De regulă, sindromul este sporadic dar poate fi transmis ca o trăsătură dominantă autosomală. Descoperirea unuia dintre elementele sindromului trebuie să incite cercetarea posibilelor asocieri. Medicul trebuie să aibă totdeauna în minte această eventualitate.

Hipoparatiroidismul

— *Forme clinice etiopatogenice:*

— **Hiperparatiroidismul postoperator** apare fie în urma intervențiilor pe glanda tiroidă (eventualitatea cea mai frecventă) sau după extirparea unor adenoame paratiroidiene („tetanie de recalcificare").

— **Hipoparatiroidismul după tratament cu iod radioactiv** este o formă posibilă dar incertă.

— **Hipoparatiroidismul nou-născuților** poate fi cauzat fie de un hiperparatiroidism al mamei, fie imaturității funcționale paratiroidiene (hipoparatiroidism congenital tranzitoriu).

— **Hipoparatiroidismul idiopatic** este o afecțiune rară, uneori cu incidență familială. Etiopatogenia rămîne necunoscută. Uneori coexistă cu endocrinopatii autoimune (boală Addison, tiroidită Hashimoto), cu anemia pernicioasă și cu moniliază. În aceste cazuri s-a demonstrat prezența anticorpilor antiparatiroidieni.

— *Tabloul clinic:*

Se poate nota un atac tetanic (contracții tonice ale diferitelor grupe musculare, „mînă de mamoș", laringospasm, bronhospasm, fenomen Raynaud, migrene etc.), echivalențe tetanice (atac epileptic, forme viscerale, forme vasculare), sau afecțiunea este latentă necesitînd efectuarea unor manevre pentru stabilirea diagnosticului.

— *Manevre clinice diagnostice:*

— Semnul Chvostek: Se percută nervul facial imediat dedesubt și înaintea urechii (originea nervului facial). În tetania latentă rezultă

o tresărire a comisurii bucale, a nării şi a orbicularului ocular. Contracţia similară poate fi produsă prin percuţie sub arcul zigomatic, la jumătatea distanţei între comisura bucală şi ureche. Contracţia simultană a celor 3 grupe de muşchi va fi interpretată ca semn de tetanie (Chvostek gr. I). Contracţiile ce apar numai la percuţia regiunii subzigomatice sau care se produc numai în două dintre grupele musculare menţionate după percuţia rădăcinii nervului facial (definite ca semne Chvostek de gr. II şi III) pot fi observate şi la subiecţi sănătoşi. Diverşi autori, în special francezi (vezi şi capitolul „SPASMOFILIE", pg. 143) interpretează diferit semnul Chvostek, gradînd invers intensitatea acestuia. Semnul are o mică valoare diagnostică şi trebuie interpretat cu atenţie. Are valoarea mai mare în urmărirea evoluţiei afecţiunii diagnosticată prin alte mijloace. Uneori semnul lipseşte în hipoparatiroidii sigure.

— *Semnul Trousseau.* Cu manşeta aparatului de tensiune se execută o compresie a braţului la nivelul tensiunii maxime timp de 3 minute. La subiecţii tetanici apare un spasm carpal tipic. Uneori semnul lipseşte în cazuri tipice de hipoparatiroidie.

— *Testul de hiperventilaţie*: Se asociază testul de compresie a braţului (3') cu o hiperventilaţie (3', începînd de la sfîrşitul minutului 1 de compresie). Se produce un spasm carpal. Testul nu este specific hipoparatiroidiei, putîndu-se observa şi în toate formele neendocrine de tetanie normocalcemică hiperventilatorie.

— *Explorarea electrică*:

— *Electromiograma.* Contracţia tonică tetanică se manifestă prin dublete repetitive. În fibrilaţia tetanică accidentele repetitive sînt multiple, ritmul de repetiţie avînd caracter anarhic. Activitatea repetitivă a neuronului periferic nu este constantă. În intervalele dintre crize modificările e.m.g. pot fi puse în evidenţă prin metoda de sensibilizare (hiperpnee sau ischemie).

— *Electrocardiograma* arată modificări hipocalcemice: prelungirea intervalului Q.T. prin alungirea segmentului ST, uneori undă T foarte scurtă.

— *Electroencefalograma.* Se notează unde lente izolate sau în serie, apărînd mai ales la hiperpnee şi dispărînd la corectarea hipoparatiroidiei. În timpul atacurilor tetanice se întîlnesc potenţiale spastice, adesea cu localizare circumscrisă. Atacurile epileptice pot fi un semn al tetaniei şi este imposibil a se diferenţia între această formă şi formele mai comune de epilepsie, atît pe baze clinice cît şi prin mijloace EEG.

Scanned with OKEN Scanner

— *Explorarea radiologică*

Modificările scheletului în hipoparatiroidie sînt neobișnuite. Deși pot exista demineralizări sau osteoscleroză generalizată sau localizată, nu apar modificări nete radiologice. Se pot observa într-un număr apreciabil de cazuri calcificări ale țesuturilor moi, în special calcificări vasculare intracerebrale (la nivelul nucleilor cenușii centrali și nucleilor dințați ai cerebelului și mai rar la nivelul centrului oval, cortexului cerebral și cerebelos). Imaginea radiologică a acestor calcificări se suprapune afecțiunii descrise anatomic de Fahr. Nici aceste calcificări nu sînt caracteristice hipoparatiroidiei.

— *Modificările dentare*

Dacă hipoparatiroidismul apare în timpul dezvoltării pot apare modificări ale smaltului dentar. Dinții prezintă șanțuri transversale cu hipoplazie sau lipsuri ale smaltului, fiecare șanț corespunzînd unui episod tetanic din perioada de dezvoltare a acestei părți a dintelui. Întregul proces de creștere și dezvoltare a dinților poate fi perturbat. Zona pulpară este anormal de întinsă, dintele este scurtat și conic, erupția dentară este întîrziată sau absentă. Uneori se constată resturi dentare incluse în maxilare. Cortexul alveolar este uneori subțiat (lamina dura). Tulburările smaltului dentar nu sînt caracteristice hipoparatiroidiei, putîndu-se întîlni și în alte tipuri de hipocalcemie.

— *Modificări oculare*

Hipocalcemia cronică determină apariția unui tip particular de cataractă. Aceasta este bilaterală, situată în zonele corticale anterioară și posterioară ale cristalinului. La copil se poate observa uneori cataractă zonulară și centrală. În stadiile avansate densificarea cristaliniană devine difuză, interesînd și nucleul, făcînd imposibil diagnosticul cu alte forme de cataracte. Se pot nota și alte semne oculare, rare și necaracteristice.

— *Tabloul umoral*

— *PTH*: Valorile scăzute întîlnite în hipoparatiroidism sînt sub limita de sensibilitate a actualelor metode de dozare radioimunologică a hormonului (vezi pg. 122). Determinarea servește însă la diagnosticul diferențial cu pseudohipoparatiroidismul, unde valorile IPTH sînt crescute (vezi pg. 142).

Scanned with OKEN Scanner

— *Sindromul umoral clasic* al hipoparatiroidismului cuprinde triada hipocalcemie-hiperfosfatemie-hipocalciurie. Hipocalcemia este semnul cel mai constant și cel mai important. Calcemia scade rar sub 6 mg/100 ml. Fosfatemia depășește 5 mg/100 ml la adult și 7 mg/100 ml la copilul hipoparatiroidian. Calciuria pe 24 ore este foarte variabilă, nefiind utilă diagnosticului. Fosfataza alcalină este întotdeauna normală, constituind un bun indice diagnostic cu hipocalcemia din sindromul de malabsorbție și rahitism unde este de obicei crescută. Absorbția intestinală a calciului este diminuată. Hidroxiprolina urinară este scăzută ca și acreția și liza osoasă. Uneori se notează hiperuricemie. Magneziul plasmatic este uneori scăzut (vezi pg. 126).

— *Diagnosticul hipoparatiroidismului*

Întrucît dozarea PTH nu reprezintă un test util (vezi pg. 140) din cauza slabei sensibilități a metodei, diagnosticul hipoparatiroidismului trebuie făcut indirect, pa baza efectelor biochimice ale deficitului hormonal.

— *Calcemia* este constant scăzută. Hipocalcemia se observă și în multe alte circumstanțe: osteomalacie sau rahitism, insuficiență renală cronică, hipoproteinemie, pancreatită acută, administrare de agenți chelanți (EDTA, de exemplu), pseudohipoparatiroidism, hipercalcitoninemie. În osteomalacie și rahitism cauza hipocalcemiei este de obicei evidentă; fosfatemia este normală sau scăzută, fosfataza alcalină serică este crescută, sînt prezente modificări radiologice tipice. În insuficiența renală datorată unei boli renale cronice sau unor defecte tubulare, se constată frecvent hipocalcemie și hiperfosfatemie imitînd un hipoparatiroidism. Semnele specifice ale insuficienței renale permit însă diagnosticul. Pancreatita acută nu pune probleme diagnostice particulare. La fel administrarea de agenți chelatori. Testul la PTH (vezi pg. 129) permite diagnosticul diferențial cu pseudohipoparatiroidismul.

— *Fosfatemia* (vezi pg. 116) este importantă, interpretarea sa trebuind să țină cont și de vîrsta subiectului. Valorile depășesc 5 mg/100ml la adult și 7 mg/100 ml la copil.

— *Fosfataza alcalină* (vezi pg. 126) este normală.

— *Calciuria* (vezi pg. 117) este foarte scăzută (10—50 mg/24 h). Se citează și cazuri cu calciurie normală.

— *Fosfaturia* (vezi pg. 117) nu permite o diferențiere între subiectul normal și hipoparatiroidian.

— *Valoarea* $1,25(OH)_2D_3$ (vezi pg. 124) este scăzută.

— *Testele hipocalcemiei provocate la EDTA* (vezi pg. 128), indiferent de tehnica utilizată, arată o întîrziere în revenirea la valorile bazale ale calcemiei la hipoparatiroidieni față de subiecții indemni.

— *Testul la fitat* (vezi pg. 130) permite diagnosticul hipoparatiroidismului, calcemia scăzînd notabil.

— *Metodele utilizînd trasori radioactivi* (vezi pg. 120) nu sînt adecvate explorărilor de rutină.

Pseudohipoparatiroidismul tip I (PHP tip I)

Sindromul descris de Albright (1942) asociază manifestări umorale și clinice asemănătoare hipoparatiroidiei, cu nanism, facies rotund, brahidactilie, calcificări subcutanate, lipsă de răspuns fosfaturic la injecție intravenoasă de extract paratiroidian. Este vorba despre o pseudoendocrinopatie secundară nereceptivității tisulare la PTH prin lipsă de adenil ciclază în tubulii renali. Glandele paratiroide sînt normale sau hiperplazice. S-a notat și posibilitatea nereceptivității renale la PTH, dar o bună receptivitate osoasă. În acest caz tabloul clinic este și mai complex, apărînd manifestări osoase fibrochistice datorate excesului de PTH (16).

— *Modificări biochimice*

Se constată hipocalcemie și hiperfosfatemie. Reabsorbția tubulară de fosfat (TRP) (vezi pg. 118) este crescută. Fosfataza alcalină este uneori crescută. Calcitonina serică este mult crescută (vezi pg. 124). Uneori se constată un deficit selectiv de TSH cu hipotiroidism secundar.

— *Diagnostic*

Pseudohipoparatiroidismul poate fi diferențiat de hipoparatiroidism prin mijloace clinice, radiologice și prin explorări umorale. Dozarea radioimunologică a IPTH arată valori crescute (vezi pg. 122). Testul Ellsworth-Howard (vezi pg. 128) este negativ. Determinarea CAMP (vezi pg. 125) după administrare de PTH (vezi pg. 130) arată lipsa de răspuns renală. Valorile CAMP nu cresc spre deosebire de ceea ce se observă la subiectul normal și la cel cu hipoparatiroidism. Administrarea de acetazolamidă crește excreția de fosfat, crește calciul ionic seric și reabsorbția tubulară renală de calciu, ultimul efect fiind independent atît de calciul seric cît și de excreția CAMP (1). Clorotia-

Scanned with OKEN Scanner

zida și bicarbonatul cresc, de asemenea, reabsorbția renală de calciu la acești bolnavi (5). S-a propus, dealtfel, folosirea acestor preparate în tratamentul PHP tip I. Calcificările ectopice sînt în general mult mai întinse decît în alte forme de hipoparatiroidism. Uneori se notează modificări ale simțurilor olfactiv și gustativ.

Pseudohipoparatiroidismul tip II (PHP tip II)

PHP tip II este identic cu tipul I, dar răspunsul CAMP la administrare de PTH este normal.

Pseudo-pseudohipoparatiroidismul

Sindromul este asemănător din punct de vedere somatic cu pseudohipoparatiroidismul, dar nu prezintă tulburări biochimice. În acest caz CAMP urinar crește la administrarea PTH. PTH-ul plasmatic este normal. Ambele sindroame se pot întîlni în aceeași familie. Diagnosticul se pune clinic pe baza sindromului plurimalformativ.

Problema spasmofiliei

Termenul de spasmofilie a fost creat de Klotz, în Franța, în 1948 și definește o tetanie constituțională idiopatică. Nu există practic lucrări asupra acestui subiect în literatura anglo-saxonă. Simptomatologia clinică este extrem de polimorfă. Unii bolnavi fac crize tetanice tipice. Semnele de hiperexcitabilitate neuromusculară sînt de obicei fruste sau de intensitate medie. Electromiograma regăsește constant activitatea repetitivă în repaus .Bilanțul fosfocalcic de bază este totdeauna normal. S-au notat uneori deficite de răspuns la testul cu EDTA (vezi pg. 128) și o scădere a calciului schimbabil (vezi pg. 120). Se poate considera că bolnavii cu anomalii biologice pot fi însă încadrați mai bine în hipoparatiroidismul frust. La fel cei cu tulburări trofice. Restul bolnavilor — fără anomalii biologice — ar rămîne cu această etichetă de „spasmofilie", sindrom bipolar endocrino-psihologic.

BIBLIOGRAFIE

1. Baran T. D., Klahr S., Slatopolsky E., Avioli L. V. : *J. Clin Endocrinol. Metab.*, 1979, 48, 766.
2. Belsey R., De Luca H. F., Potts J. T. : *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1971, 33, 554.
3. Bergman L., Isaksson B : *Acta. Paediatr. Scand.*, 1971, 60, 630.

4. Bone H. G., Zerwekh J. A., Haussler M. R., Pak C. Y. C. : *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1979, 48, 877.
5. Breslau N., Moses M. A. : *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1978, 46, 389.
6. Broadus A. E., Mahaffey J. E., Neer R. M., Bartter F. C. : *J. Clin. Invest.*, 1977, 60, 771.
7. Broadus A. E., Deftos L. J., Bartter F. C. : *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1978, 46, 477.
8. Brown E. M., Bremman M. F., Hurwitz S., Windeck R., Marx S. J., Spiegel A. M., Koehler J. O., Gardner D. G., Aurbach G. D. : *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1978, 46, 267.
9. Brown E. M., Broadus A. E., Brennan M. F., Gardner D. G., Marx S. J., Spiegel A. M., Downs R. W. Jr., Attie M., Aurbach G. D. : *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1979, 48, 604.
10. Brumbaugh P. F., Haussler D. H., Bressler R., Haussler M. R. : *Science*, 1974, 183, 1089.
11. Collela A. C., Pignori F. : *Ann. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med.*, 1970, 109, 714.
12. David L., Anast C. S. : *J. Clin. Invest.*, 1974, 54, 287.
13. DeLuca H. F. : *The functional metabolism of Vitamin D_3*. In : Talmage R. V. and Munson P. L. editors : „Calcium, parathyroid hormone and calcitonins". Amsterdam, 1972, Excerpta Medica, 221.
14. Dent C. E. : *Brit. Med. J.*, 1956, I, 230.
15. Digiulio M. D., Lindenauer S. M. : *JAMA*, 1970, 214, 2302.
16. Duck S. C., Rosenberg E. M., Ratzan S. K., Haymond M. W. : *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1978, 47, 640.
17. Ellsworth R., Howard J. E. : *Bull. John Hopk. Hops.*, 1934, 55, 296.
18. Guillemant S., Kremer R., Camus J. P., Desgrez P. : *Ann. Endocr.* (Paris), 1979, 40, 75.
19. Haas H. G., Canary J. J., Kyle L. H., Mintz D. H. : *Acta Endocr.* (Kbh), 1963, 43, 170.
20. Isaac R., Merceron R. E., Caillens G., Raymond J. P., Ardaillou R. : *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1978, 47, 18.
21. Jones K. H., Fourman P. : Lancet, 1963, II, 119.
22. Khan F., Khan A. J., Papagaroufalis C., Warman J., Khan P., Evans H. E. : *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1979, 48, 582.
23. Klotz H. P., Delorme M. L., Blahos J. : *Cah. Col. Méd. Hôp.* Paris, 1967, 8, 255.
24. Klotz H. P. : *Soc. Méd. Chirurg. Hôp et formations sanit. armèes*, 1970, 4, 299.
25. Kodicek E. : Lancet, 1974, 1326.
26. Kripke D. F., Lavie P., Parker D., Huey L., Deftos L. J. : *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1978, 47, 1021.
27. Kuntz C. H., Goldsmith R. E. : *Diag. Radiol.*, 1972, 102, 21.
28. Kyle L. H., Erdman L. A., Schaaf M. : *Amer. J. Med.*, 1953, 14, 754.
29. MacIntyre I. : *J. Endocrinol. Invest.*, 1978, 1, 277.

Scanned with OKEN Scanner

CORTICOSUPRARENALA

Generalități

Corticosuprarenala are origine mezodermică și include în interiorul său, la mamifere, medulosuprarenala, de origine ectodermică. Medulosuprarenala derivă ca și neuronii simpatici din creasta neurală. În cel de al freilea an de viață corticosuprarenala este bine diferențiată în 3 zone : glomerulară, fasciculată, reticulată. Glande suprarenale accesorii formate din corticală și medulară pot fi ocazional întîlnite la adult în cortexul renal sau în regiunea plexului celiac. Componente corticale și medulare separate se întîlnesc frecvent în locuri variate ale peretelui abdominal posterior și în pelvis. Țesut cortical poate fi descoperit în strînsă legătură cu testiculii sau ovarele, reflectînd originea embriologică similară. La copilul normal de 12 ani, fiecare suprarenală cîntărește 1,5—3 g. La adult, greutatea medie a unei glande este de 4 g (cu limite între 2—6 g).

Hormonii corticosuprarenali

Sinteză

Produșii de secreție majori ai corticosuprarenalei umane sînt de 3 categorii, fiecare cu acțiuni specifice : glucocorticoizii — cortizolul (hidrocortizonul sau compusul F), corticosteronul (compusul B), cortizonul (compusul E) și 11-desoxicortizolul (compusul S) ; mineralocorticoizii — aldosteronul și desoxicorticosteronul ; androgenii — dehidroepiandrosteronul (DHA) și derivatul său sulfat DHA—S, Δ_4 androstendionul (acesta din urmă în echilibru cu derivatul său cetonic adrenosteronul), 11-beta-hidroxiandrostendionul. Toți steroizii suprarenali sînt derivați din colesterol. Precursorul ultim comun al tuturor tipu-

rilor de steroizi este Δ_5-pregnenolonul. Căile majore de sinteză în cele 3 zone suprarenale sînt următoarele (fig. 17):

ZONA GLOMERULARĂ	ZONA FASCICULATA	ZONA RETICULATA
Colesterol	Colesterol	Colesterol
↓ 20	↓ 20	↓ 20
Δ_5 Pregnenolon	Δ_5 Pregnenolon	Δ_5 Pregnenolon
↓ 3β	↓ 17α	↓ 17α
Progesteron	17α hidroxi Pregnenolon	17α hidroxi Pregnenolon
↓ 21	↓ 3β	↓
Desoxicorticosteron (DOC)	17α hidroxi Progesteron	Dehidroepiandrosteron (DHA)
↓ 11β	↓ 21	↓ 3β
Corticosteron (compus B)	11-Desoxicortizol (compus S)	Androstendion
↓ 18	↓ 11β	↓ Testosteron ↓
ALDOSTERON	CORTIZOL (Hidrocortizon sau compus F)	11β hidroxi Androstendion — Estrogeni

Fig. 17

Transport sangvin

În mod normal numai o mică parte din cortizonul și corticosteronul sangvin se află sub formă liberă. La temperatura corpului 90% din cortizonul plasmatic este legat de o alfa-globulină denumită „transcortină" sau „CBG" („Corticosteroid binding globulin"). Aceasta are o mare afinitate pentru cortizol și corticosteron dar capacitatea de legătură îi este limitată. Este în întregime saturată la o concentrație a cortizolului plasmatic de 20 μg/100 ml. Pînă la această concentrație numai 10% din cortizonul plasmatic se află sub formă liberă. La concentrații mai mari, proporția de cortizol liber crește la 20—30%; restul de 70—80% este în acest caz legat de albumină care are o afinitate scăzută dar o capacitate mare (fig. 18). Pe lîngă cei doi hormoni menționați, mai este legat și desoxicorticosteronul. Afinitatea transcortinei pentru metaboliții cortizolului este foarte mică. Aldosteronul este legat numai de alte proteine plasmatice. Nivelul transcortinei nu este modificat în insuficiența suprarenală și nici în sindromul Cushing. Estrogenii îi cresc ușor concentrația (sarcină, administrare de contraceptive orale). Această creștere a transcortinei plasmatice coincide cu

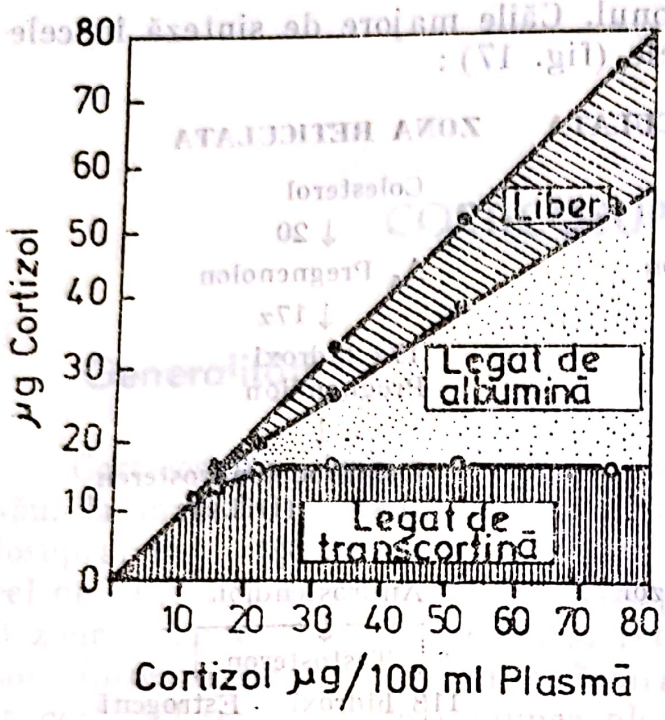


Fig. 18 Legarea proteică a cortizolului în plasma umană normală *(după Labhart — 1974)*

o creştere a concentraţiei cortizolului plasmatic şi poate explica de ce nivelul corticoizilor plasmatici poate fi de pînă la 3 ori mai mare decît normal în ultimul trimestru de sarcină, fără semne evidente de hiperadrenocorticism. Transcortina poate fi scăzută în bolile hepatice şi disproteinemie explicînd absenţa insuficienţei suprarenale în ciuda unei concentraţii scăzute de corticosteroizi plasmatici. La nivel glomerular renal numai cortizolul liber este filtrat; o mare parte este reabsorbit la nivelul tubilor. Clearance-ul renal al cortizolului plasmatic liber este de 40—50 ml/min. Cînd rinichiul este normal, excreţia zilnică a cortizolului liber în urină este un index bun al concentraţiei cortizolului plasmatic liber. Aldosteronul plasmatic este legat în mod predominant de albumină şi de altă proteină, probabil nu identică cu transcortina. Gradul slab de legare a aldosteronului explică în parte concentraţia plasmatică foarte mică şi semiviaţa biologică foarte scurtă a acestui hormon.

Catabolism şi excreţie

În organism, *cortizolul* este inactivat prin convertire în steroizi inactivi. Mai puţin de 1% este excretat nemodificat în urină. Ficatul este locul major al inactivării. 40—50% din cortizol este metabolizat prin reducere la nivelul grupului 3-ceto, 20—30% prin reducerea grupei 20-ceto. Sub 10% este convertit în 17-cetosteroizi (prin fisiunea lanţului lateral la C_{17}). Cortizolul poate fi convertit în mod reversibil în cortizon la nivel hepatic, sub acţiunea unei 11-beta-dehidrogenaze. Sub acţiunea unor 5-alfa şi beta reductaze se formează dihidrocortizonul, dihidrocortizolul şi allo-izomerii lor, prin reducerea dublei legături între C_4 şi C_5. O altă reacţie, reducerea grupării 3-ceto, duce la

formarea derivaților tetrahidro. O parte din acești derivați tetrahidro este convertită în cortol și cortolon prin reducerea grupării 20-cetonă. În fine, un mic procentaj este catabolizat spre 11-beta-hidroxi-17-cetosteroizi și 11—17-dicetosteroizi prin fisiunea lanțurilor laterale. Metaboliții sînt glucuronoconjugați. Numai o mică cantitate sînt conjugați cu acidul sulfuric sau acidul fosforic. Corticosteroizii conjugați sînt solubili în apă și sînt rapid eliminați în urină prin filtrare glomerulară și excreție tubulară. Aproximativ 2/3 din corticosteroizii plasmatici totali sînt conjugați. Ficatul este organul major al degradării și conjugării. În plasmă se găsesc numai urme ale metaboliților neconjugați ai cortizolului. Aproximativ 30—40% din cortizol este excretat în urină ca tetrahidrocortizol și tetrahidrocortizon-glucuronid, 20—30% sub formă de cortol și cortolon-glucuronid. Încă nu a fost elucidată natura chimică a tuturor metaboliților cortizolului. Sintetizînd, se poate accepta următoarea schemă a catabolismului și excreției cortizolului și metaboliților săi:

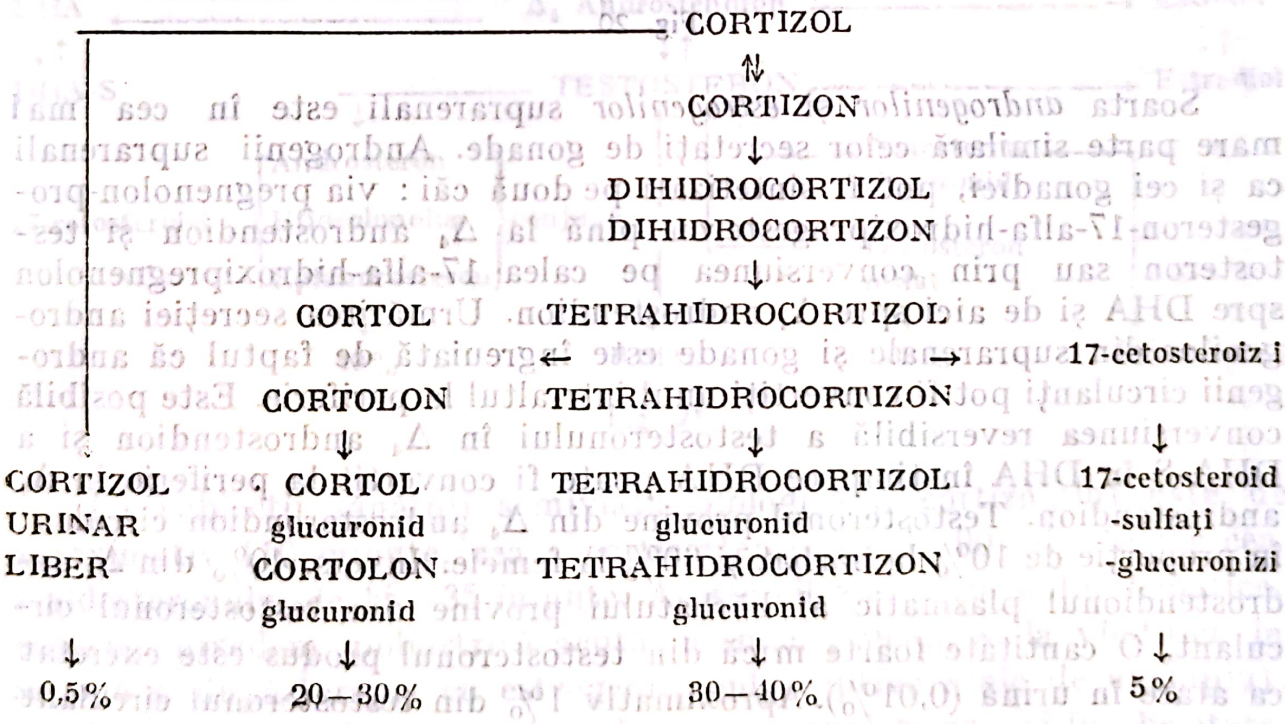


Fig. 19

Calea catabolică a corticosteronului este similară celeia a cortizolului cu excepția faptului că nu se formează 17-cetosteroizi. *Aldosteronul* este convertit în tetrahidroaldosteron-3-glucuronid și în aldosteron-18-glucuronid (așa-numitul „3 oxo-conjugat"). Mai puțin de

0,5% din aldosternul secretat este excretat în urină sub formă liberă. Cea mai mare parte este excretat ca tetrahidroaldosteron-glucuronid (30—50%) și aldosteron-18-glucuronid (5—15%). În hepatopatii și sarcină proporția acestor metaboliți este modificată, excretîndu-se mai mult aldosteron-18-glucuronid. Se poate accepta următoarea schemă a catabolismului și excreției aldosteronului:

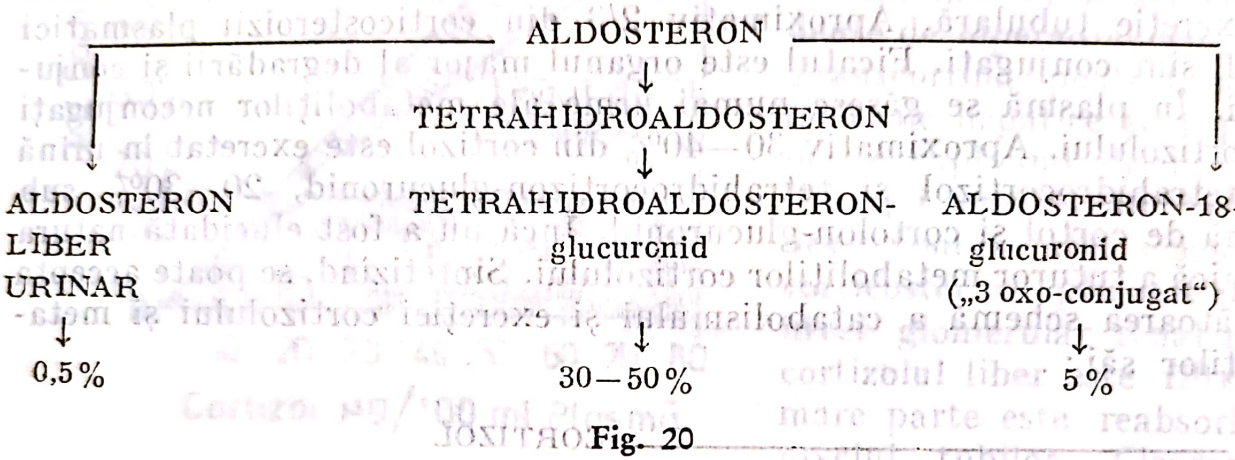


Fig. 20

Soarta *androgenilor* și *estrogenilor* suprarenali este în cea mai mare parte similară celor secretați de gonade. Androgenii suprarenali ca și cei gonadici, pot fi sintetizați pe două căi: via pregnenolon-progesteron-17-alfa-hidroxiprogesteron pînă la Δ_4 androstendion și testosteron sau prin conversiunea pe calea 17-alfa-hidroxipregnenolon spre DHA și de aici spre Δ_4 androstendion. Urmărirea secreției androgenilor din suprarenale și gonade este îngreuiată de faptul că androgenii circulanți pot fi convertiți unul într-altul la periferie. Este posibilă conversiunea reversibilă a testosteronului în Δ_4 androstendion și a DHA-S în DHA în timp ce DHA poate fi convertit la periferie în Δ_4 androstendion. Testosteronul provine din Δ_4 androsterondion circulant în proporție de 10% la bărbat și 60% la femeie. Invers, 40% din Δ_4-androstendionul plasmatic al bărbatului provine din testosteronul circulant. O cantitate foarte mică din testosteronul produs este excretat ca atare în urină (0,01%). Aproximativ 1% din testosteronul circulant apare în urină ca testosteron glucuronid și 0,03% ca testosteron sulfat. Cea mai mare parte este convertit înainte de a fi conjugat și excretat. Se cunosc aproximativ 60 de substanțe care pot fi metaboliți ai testosteronului. Reacțiile principale în catabolismul testosteronului sînt: izomerizarea sau dihidrogenarea grupului 17-beta-hidroxi, reducerea (alfa sau beta) a dublei legături în inelul A, reducerea (alfa sau beta)

a grupei 3-ceto. În plus se pot produce numeroase hidroxilări la nivelul diverşilor atomi C. Aproape toţi metaboliţii sînt conjugaţi cu acid sulfuric sau glucuronic. 17-cetosteroizii conjugaţi, androsteronul, etiocolanolonul şi epiandrosteronul sînt metaboliţii testosteronici importanţi din punct de vedere cantitativ din urină. Aproximativ 40% din testosteron părăseşte organismul sub această formă. Din cauza reacţiilor periferice de interconversiune amintite este imposibil să se tragă concluzii clare despre tipul de secreţie androgenă şi organul de proveniență al subiectului sănătos sau bolnavului numai prin estimarea fracţiilor 17-cetosteroizilor. Chiar testosteronul glucuronid nu este în exclusivitate derivat din testosteronul circulant; îşi poate avea originea şi din Δ_4-androstendion. Totuşi, acest metabolit, deşi minor (0,15—1,88% din excreţia urinară de testosteron), dă indicaţii mai ales asupra funcţiei testiculare. Estrogenii îşi au originea în marea lor majoritate în gonade. O mică parte provin din suprarenală. Se poate propune următoarea reprezentare foarte schematică a excreţiei androgenilor:

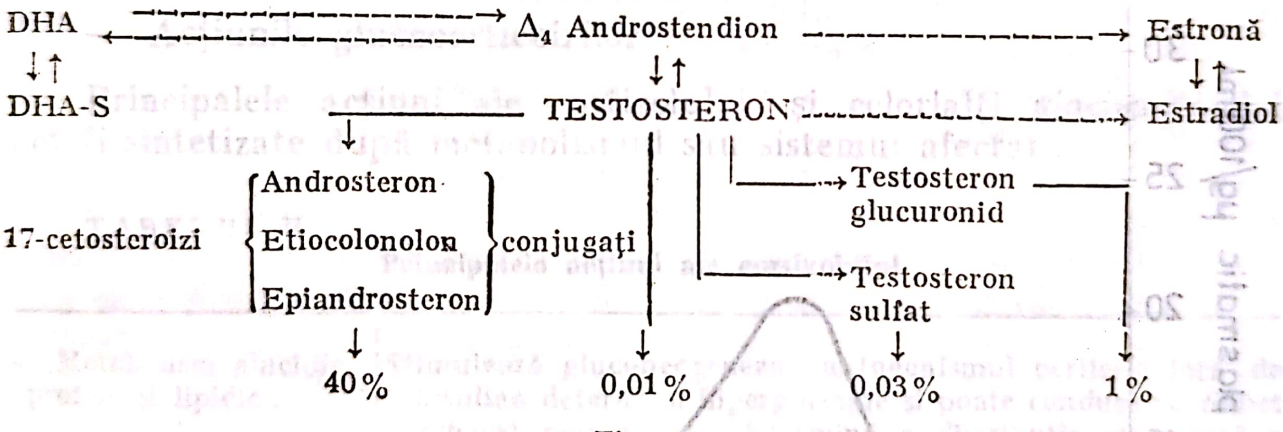


Fig. 21

La subiecţii sănătoşi semiviaţa biologică a cortizolului este de aproximativ 110 minute, cea a corticosteronului de 90 minute iar cea a aldosteronului de 15—35 minute. Aceste cifre cresc în bolile hepatice, caşexie, mixedem, poliartrită acută, uremie, precum şi la vîrstnici, în sarcină şi după terapia cu estrogeni (contraceptive orale de exemplu). Semiviaţa biologică este scurtată în tireotoxicoză şi uneori în obezitate. Cortizolul plasmatic variază în cursul zilei între 6—25 μg/100 ml. Concentraţiile plasmatice ale corticosteronului oscilează între 0,4 şi 2 μg/100ml Valorile aldosteronului sînt mult mai mici, variind între 2 şi 15 ng/100 ml în condiţii de aport sodat normal.

Reglarea secreției
(vezi și ACTH—pag. 14 „HIPOFIZA")

— **Reglarea secreției aldosteronului** (mineralocorticoizilor).

Cel puțin 3 mecanisme reglatorii separate, ACTH-ul, potasiul și angiotensia II pot stimula direct secreția de aldosteron. Pare dovedită și intervenția sistemului nervos central serotoninergic (58). În doze fiziologice ACTH-ul joacă un rol minor în controlul secreției de aldosteron. Provoacă o stimulare rapidă, bifazică a acestuia (85). În doze farmacologice ACTH stimulează puternic secreția de aldosteron prin acțiune directă, independentă de sistemul reninină-angiotensivă (14). Modificările potasemiei au efect direct și puternic. Creșterea potasiului seric mărește secreția de aldosteron, pe cînd depleția sa îi suprimă eliberarea chiar în prezența tumorilor secretoare de aldosteron. Sistemul

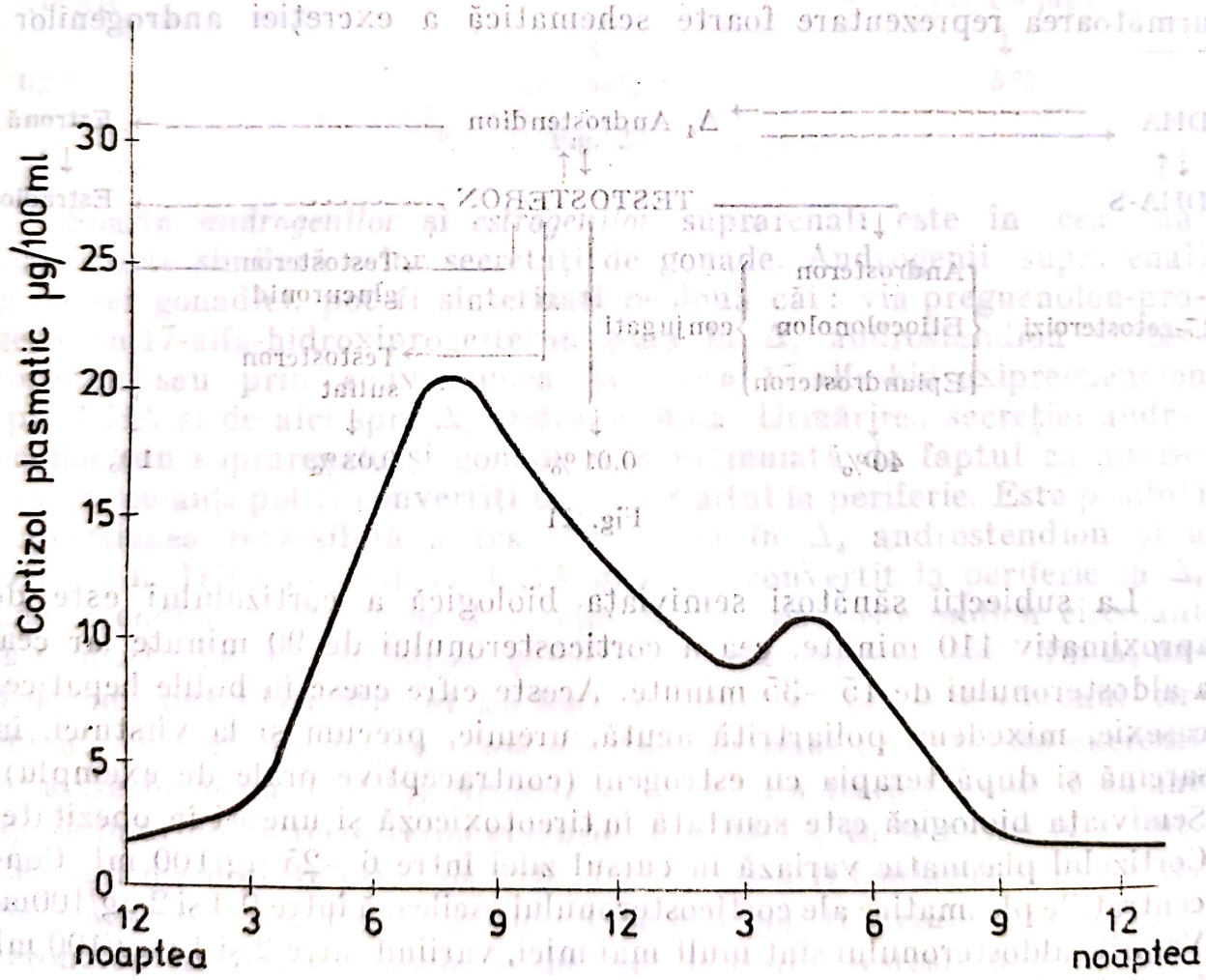


Fig. 22 Variațiile normale diurne ale secreției de cortizol

renină-angiotensină este elementul major de reglare fiziologică a secreției de aldosteron. Eliberarea reninei este dependentă de modificările volemiei sau mai precis a volumului plasmatic „eficace", sau a presiunii de perfuzie glomerulară.

— **Reglarea secreției cortizolului** (glucocorticoizilor) este sub dependența directă a sistemului nervos central. La nivel hipotalamic se secretă CRF (CRH) (vezi pg. 5 „HIPOFIZA") care controlează eliberarea ACTH. Acesta din urmă are ca efect fiziologic major stimularea secreției de cortizol (vezi și pg. 14 „HIPOFIZA"). Secreția de cortizol are valori mari dimineața și scade spre seară (fig. 22), urmînd ritmul diurn de secreție al CRF și ACTH. Stress-ul, de orice intensitate și natură, crește eliberarea de ACTH și cortizol.

— **Reglarea secreției sexoizilor suprarenali** este dependentă tot de ACTH.

Acțiuni:

— Acțiunile glucocorticoizilor

Principalele acțiuni ale cortizolului și celorlalți glucocorticoizi pot fi sintetizate după metabolismul sau sistemul afectat:

TABELUL II

Principalele acțiuni ale cortizolului

— Metabolism glucidic, proteic și lipidic:	Stimulează gluconeogeneza; antagonismul periferic față de insulină determină hiperglicemie și poate conduce la diabet zaharat permanent; determină o distribuție centripetă a grăsimii, hiperlipemie și hipercolesterolemie.
— Anti-inflamatorie:	Scade toți componenții răspunsului inflamator, reduce pasajul lichidelor și celulelor în afara capilarelor, reduce formarea de țesut fibros.
— Imunologică:	În doze mari provoacă liza limfocitelor și celulelor plasmatice cu eliberarea anticorpilor; ulterior valorile scad.
— Metabolismul apei:	Crește diureza hidrică, previne trecerea apei în celule, menține volumul lichidelor extracelulare, antagonizează acțiunea vazopresinei asupra tubului renal, mărește catabolismul vazopresinei la nivel hepatic, poate suprima eliberarea vazopresinei din retrohipofiză.
— Hematopoeza și hemostaza:	Scade numărul euzinofilelor și limfocitelor, crește numărul leucocitelor neutrofile, hematiilor și trombocitelor, crește coagulabilitatea.
— Tub digestiv:	Crește secreția de acid și pepsină la nivelul stomacului, reduce mucusul gastric; în exces poate produce ulcerații peptice.

— Aparat cardiovascular :	Sensibilizează arteriolele la acțiunea noradrenalinei, prin aceasta menținînd tensiunea arterială ; crește producerea de angiotensinogen care poate crește nivelul angiotensinei și care la rîndul său stimulează eliberarea de aldosteron ; în exces produce ateroscleroză.
— Schelet :	Scade secreția de GH de la nivelul hipofizei și acțiunea sa tisulară ; diminuă formarea de cartilagiu, scade formarea de os, determină osteoporoză, scade absorbția calciului intestinal (antagonizează vitamina D), crește excreția renală de calciu.
— Sistem neuromuscular :	Scade pragul excitației electrice a creierului ; atît excesul cît și deficitul determină tulburări psihice și astenie musculară.

— **Acțiunile mineralocorticoizilor**

Efectele primare ale aldosteronului și ale altor mineralocorticoizi se manifestă la nivelul tubului renal distal. Se produce o reabsorbție tubulară a sodiului și o excreție a potasiului. Retenția de sodiu se însoțește de retenție de apă produsă prin eliberarea de vazopresină ca răspuns al creșterii osmolarității plasmatice. Deficitul acestor hormoni determină hiperkaliemie, hiponatremie și o scădere a volumului plasmatic iar excesul se traduce prin hipokaliemie și expansiunea volumului plasmatic. Administrarea prelungită de aldosteron duce la fenomenul de „scăpare" în care efectul de reținere a sodiului este depășit și se stabilește o stare de uniformizare cînd excreția de sodiu egalează aportul. Absența edemelor la majoritatea pacienților cu tumori aldosteronosecretoare este explicată prin acest mecanism de scăpare. În ceea ce privește potasiul, nu se observă fenomen de „scăpare". Pe măsura administrării de aldosteron se continuă pierderea de potasiu, ajungîndu-se la depleție severă. Aldosteronul poate afecta de asemenea echilibrul acido-bazic. Deficitul de mineralocorticoizi se asociază adesea cu acidoză metabolică. Hiperaldosteronismul primar determină alcaloză metabolică, fapt neobservat însă după administrare prelungită de aldosteron. Aldosteronul scade excreția de sodiu și o crește pe cea de potasiu la nivelul glandelor salivare și sudoripare. La nivelul gastrointestinal se observă același fenomen, scăzînd sodiul fecal și crescînd potasiul.

— **Androgenii suprarenali**

Se cunosc puține lucruri privind importanța fiziologică a secreției acestor androgeni (DHA-S, Δ_4 androstendion, 11-beta-hidroxiandrostendion). Efectele anabolice apar numai cînd ei sînt secretați în cantități foarte mari. Este incert dacă DHA, care este secretat îndeosebi

ca DHA—S, are vreo funcție biologică sau este doar un produs de pasaj în sinteza corticosteroidiană. Concentrația sa plasmatică este la fel de mare la nou-născut ca la adult, dar scade rapid la valori nedozabile după naștere. Reapare atît la băieți cît și la fete în timpul pubertății, crește la valori maxime între 20—40 ani, dispare apoi la vîrste avansate. Variațiile diurne sînt paralele celor ale cortizolului. Singurul efect fiziologic definit al androgenilor suprarenali este dezvoltarea și menținerea pilozității pubo-axilare și stimularea glandelor sebacee la femeie. Controlează în parte psihosexualitatea femeii.

Explorarea funcției corticosuprarenale

Așa cum afirma încă în 1968 Bricaire și colab. (8), metodele de explorare suprarenală se apropie de perfecțiune. Progresele realizate în ultimul deceniu în cunoașterea mecanismelor implicate în reglarea sistemului hipotalamo-hipofizar suprarenalian confirmă această afirmație. Pentru o bună reușită a explorărilor proiectate este necesar ca medicul să aibă cunoștințele teoretice necesare pentru a putea alege testele de la care se pot aștepta cele mai multe informații. Pe de altă parte, se cere o colaborare în cunoștință de cauză a bolnavului.

Considerații generale privind pregătirea bolnavului pentru explorări

Este necesar ca acesta să fie lămurit asupra testelor ce se întreprind să înțeleagă rostul și natura lor. Trebuie să se accentueze asupra responsabilității personale a bolnavului pentru colectarea corectă a urinii. Explorările trebuie judicios eșalonate pentru a da maximum de informații Se vor păstra intervale adecvate între testele de stimulare și cele de inhibiție pentru a se putea reveni la starea bazală. Întrucît multe medicamente pot interfera cu estimarea chimică a hormonilor corticosteroizi și metaboliților lor, orice tratament va fi suprimat, dacă este posibil, cu 48—72 ore înaintea și în timpul testelor. Dacă tratamentul continuă, este necesar a se informa laboratorul. Se vor interzice, de asemenea, consumul de preparate de cofetărie, sucuri. Testele vor fi interpretate cu prudență la bolnavii cu hemodializă cronică, răspunsurile fiind diferite fără a fi consecința unei dereglări a axei hipofizo suprarenaliene (54).

Scanned with OKEN Scanner

Recoltarea sîngelui

Sîngele este colectat în cantitate suficientă (mai bine în exces) în eprubete conținînd heparină. Cînd se determină cortizolul plasmatic prin fluorescență, preparatul heparinic trebuie să nu fie fluorogenic. Sîngele va fi centrifugat cît mai rapid posibil pentru separarea plasmei. Se va avea grijă să se prevină hemoliza. Dacă dozarea se face mai tîrziu, plasma va fi conservată în congelator. Dacă plasma trebuie conservată numai o noapte, pate fi păstrată la +4°C. Dacă este necesară trimiterea plasmei la un laborator mai îndepărtat, aceasta va fi congelată. Manipulările vor fi urgentate în cazul dozării radioimunologice a ACTH-ului.

Recoltarea urinei

De obicei se face colectarea timp de 24 ore, începînd de la ora 8 sau 9 dimineața. Urina din 24 ore este recoltată într-un recipient de sticlă sau plastic, cu o capacitate care să depășească 3 litri, în care se adaugă 10 ml acid acetic glacial. Se asigură în acest fel un pH suficient de scăzut pentru a preveni alterarea steroizilor în condiții de alcalinitate și a iniția hidroloza. Acidul acetic glacial are și efecte bacteriostatice la temperatura camerei și refrigeratorului. Ideal ar fi ca în timpul colectării urina să fie păstrată la rece. La sfîrșit, se determină cu exactitate volumul și se păstrează numai o mică cantitate (50—100 cc). La fiecare colectare se testează substanțele reducătoare și se determină creatinina pentru a se verifica corectitudinea recoltării.

Dozarea ACTH-ului plasmatic (*vezi și pag. 14 — „HIPOFIZA“*)

— **Metoda biologică.** Valorile normale sînt de 0,1—0,5 mU/100 ml dimineața și de 0,1—0,15 mU/100 ml seara. Crește în stress-ul chirurgical pînă la 0,5—2 mU/100 ml.

— **Metoda radioimunologică.** Valorile normale dimineața între 8—10 sînt de 0,4—0,9 mU/100 ml — Yalow (1964), 0,3—0,7 mU/100 ml — Demura (1966), 10—80 pg/ml — Raith (1975). Este foarte dificil să se obțină anticorpi ACTH specifici. ACTH-ul are o greutate moleculară relativ mică și deci slabe proprietăți antigenice. Există anticorpi contra fragmentului C-terminal ca și celui N-terminal ale lanțului peptidic. Numai valorile ACTH măsurate cu anticorpi N-terminali corelează cu valorile dozării prin metode biologice. Specificitatea dozării radioimunologice este relativ mică deoarece după eliberarea ACTH în circulație molecula este desfăcută în fragmente peptidice. O singură dozare de

Recoltarea sîngelui

Sîngele este colectat în cantitate suficientă (mai bine în exces) în eprubete conținînd heparină. Cînd se determină cortizolul plasmatic prin fluorescență, preparatul heparinic trebuie să nu fie fluorogenic. Sîngele va fi centrifugat cît mai rapid posibil pentru separarea plasmei. Se va avea grijă să se prevină hemoliza. Dacă dozarea se face mai tîrziu, plasma va fi conservată în congelator. Dacă plasma trebuie conservată numai o noapte, pate fi păstrată la +4°C. Dacă este necesară trimiterea plasmei la un laborator mai îndepărtat, aceasta va fi congelată. Manipulările vor fi urgentate în cazul dozării radioimunologice a ACTH-ului.

Recoltarea urinei

De obicei se face colectarea timp de 24 ore, începînd de la ora 8 sau 9 dimineața. Urina din 24 ore este recoltată într-un recipient de sticlă sau plastic, cu o capacitate care să depășească 3 litri, în care se adaugă 10 ml acid acetic glacial. Se asigură în acest fel un pH suficient de scăzut pentru a preveni alterarea steroizilor în condiții de alcalinitate și a iniția hidroloza. Acidul acetic glacial are și efecte bacteriostatice la temperatura camerei și refrigeratorului. Ideal ar fi ca în timpul colectării urina să fie păstrată la rece. La sfîrșit, se determină cu exactitate volumul și se păstrează numai o mică cantitate (50—100 cc). La fiecare colectare se testează substanțele reducătoare și se determină creatinina pentru a se verifica corectitudinea recoltării.

Dozarea ACTH-ului plasmatic (*vezi și pag. 14 — „HIPOFIZA“*)

— **Metoda biologică.** Valorile normale sînt de 0,1—0,5 mU/100 ml dimineața și de 0,1—0,15 mU/100 ml seara. Crește în stress-ul chirurgical pînă la 0,5—2 mU/100 ml.

— **Metoda radioimunologică.** Valorile normale dimineața între 8—10 sînt de 0,4—0,9 mU/100 ml — Yalow (1964), 0,3—0,7 mU/100 ml — Demura (1966), 10—80 pg/ml — Raith (1975). Este foarte dificil să se obțină anticorpi ACTH specifici. ACTH-ul are o greutate moleculară relativ mică și deci slabe proprietăți antigenice. Există anticorpi contra fragmentului C-terminal ca și celui N-terminal ale lanțului peptidic. Numai valorile ACTH măsurate cu anticorpi N-terminali corelează cu valorile dozării prin metode biologice. Specificitatea dozării radioimunologice este relativ mică deoarece după eliberarea ACTH în circulație molecula este desfăcută în fragmente peptidice. O singură dozare de

ACTH nu este suficientă pentru diagnostic, deoarece s-ar putea să fie influențată de vreun stress sau să se suprapună profilului mediu al ritmului circadian. Este indicat a se face mai multe dozări (18). Valori crescute se găsesc în boala Addison netratată, boala Cushing de origine hipotalamo-hipofizară, după suprarenalectomie, sindrom Nelson, în carcinoamele ACTH secretoare, în sindromul adreno-genital congenital.

Problema „MSH" plasmatic (*vezi și pag. 15 „HIPOFIZĂ"*)

Este dovedit în ultimul timp că activitatea imunologică de tip beta-MSH (sau „beta-MSH-IR") este datorată unor substanțe cu greutate moleculară mult superioară celeia pe care o are beta-MSH (2888), identificate a fi beta-LPH și gama-LPH (vezi pg. 15 „HIPOFIZA"). Se consideră (78) că „beta-MSH" uman nu-i decît un artefact, produs artificial prin condițiile de extracție utilizate la epoca cînd Harris l-a caracterizat (35).

Dozarea reninei și angiotensinei II plasmatice

Deoarece concentrația sangvină a reninei și angiotensinei II depinde, printre altele, de volumul plasmatic (vezi și pg. 152), determinarea trebuie să se facă sub un aport normal de sare (6—10 g/zi), pe nemîncate, după 12 ore de poziție culcată. Renina este o enzimă cu o greutate moleculară de aproximativ 40 000. Este produsă în celulele juxtaglomerulare ale rinichiului și catalizează transformarea angiotensinogenului (= substrat renină) în angiotensină I. Acest decapeptid este transformat într-un octopeptid, angiotensină II, de către o enzimă de convertire. Angiotensina II este degradată în fragmente peptidice sub influența unor enzime proteolitice (angiotensinaze). Compusul eficace în circulație este angiotensina II. Concentrația sa este o rezultantă a conversiunii angiotensinei I în angiotensină II și a degradării sale de către angiotensinaze. Angiotensina II are efect vazoconstrictor și crește tensiunea sangvină. Stimulează secreția de aldosteron în zona glomerulară a corticosuprarenalei. Eliberarea reninei crește prin reducerea fluxului sangvin renal. În hipernatremie (prin hiperproducție de aldosteron sau administrare de sodiu) eliberarea reninei scade. Determinarea activității reninei serice permite o diferențiere între aldosteronismul primar (sindrom Conn) și cel secundar (de exemplu în stenoza de arteră renală).

— **Dozarea biologică** a reninei plasmatice. Metodele curent folosite se bazează pe descrepţiile lui Boucher (1964) şi Brown (1964).

În tehnica lui Boucher şi colab. (1964) plasma se incubează la 37° fără adaus de substrat. Angiotensina II formată din substratul endogen în timpul incubaţiei este extrasă cu Dowex-50 şi eluată. Activitatea sa de creştere a presiunii arteriale se măsoară pe un şobolan nefrectomizat anesteziat. Activitatea renină se exprimă în nanograme de angiotensină II per 100 ml plasmă. Valorile normale sînt de 0—570 ng/100 ml (81).

În metoda Brown (1964) renina este extrasă din plasmă prin adsorbţie pe Deae celuloză. Renina purificată este incubată între 30 minute — 96 ore cu un substrat standard de ser bovin. Activitatea renină necunoscută se măsoară după ritmul cu care este eliberată angiotensina din substrat. Angiotensina este estimată biologic prin efectele sale hipertensive la şobolan, Concentraţia reninei se exprimă în unităţi renină. Valorile normale sînt de 2—19 unităţi renină/litru.

— **Dozarea radioimunologică a reninei** nu se poate face în mod direct. Renina nu poate fi preparată la puritatea cerută pentru imunizare. Activitatea sa poate fi determinată prin *măsurarea cantităţii de angiotensină I* rezultînd din angiotensinogen. Cantitatea de angiotensină I formată într-o oră permite a se aprecia activitatea renină, dacă se inhibă tranformarea angiotensinei I în angiotensină II. Blocarea enzimei de convertire poate fi făcută cu EDTA, 8-hidroxiquinolen, BAL. Se determină aşadar angiotensina I iar activitatea renină se defineşte ca nanograme angiotensină I formată într-o oră la 37°C. Toate eşantioanele plasmatice se măsoară la 37°C şi la 4°C. Activitatea renină reală se calculează din diferenţa între cele două valori. La subiecţii normali, cu un aport normosodat, valorile reninei (măsurate ca angiotensină I) sînt de 60—700 pg/ml/oră. Depleţia sodată creşte imediat activitatea renină cu aproximativ 100%. La pacienţii cu hiperaldosteronism primar (sindrom Conn — vezi pg. 179) activitatea renină plasmatică este în majoritatea cazurilor sub limita sensibilităţii dozării. În hipertensiunea prin stenoza arterei renale activitatea renină plasmatică este adesea, dar nu constant, crescută. În hipertensiunea esenţială valorile sînt diferite: se notează uneori valori normale, alteori valori considerabil crescute.

— **Dozarea radioimunologică a angiotensinei II**: Pentru determinarea angiotensinei II în ser se inhibă conversiunea angiotensinei I în angiotensină II precum şi degradarea acesteia de către enzimele proteolitice. Această inhibiţie se poate obţine cu 8-hidroxiquinolen sau

Scanned with OKEN Scanner

...rcaprol. ...ml) și ...prol pentru a stopa acțiunea angiotensinazelor ...i de convertire. Dozarea se face cu un antiser specific anti-II. După Catt și colab. (1972) valorile normale sînt urmă-...ti normali — 2,1 ± 1,3 ng/ml; hipertensiune esențială ...4,3 ng/ml; hipertensiune esențială malignă — 11,7 ± ...ioza arterei renale — 14,3 ± 6,3 ng/ml.

...după recoltarea sîngelui se adaugă EDTA-Na_2

Determinarea hormonilor steroizi

În practica clinică curentă nu se determină toți hormonii steroizi cunoscuți. Determinările de grup, în sînge sau urină, sînt mai simple și suficiente pentru diagnostic. În acest tip de determinări se parcurg mai multe etape: hidroliză, extracție (cu un solvent adecvat), purificarea extractului, reacție de colorare sau fluorescență a grupului specific, măsurarea spectrofotometrică sau spectrofluorometrică. Cu cîteva zile înaintea dozării trebuie întrerupt orice tratament întrucît foarte multe medicamente pot da reacții de culoare falsă. Multiple metode cromatografice permit o separare și o identificare perfectă a diverșilor steroizi. Unele dezavantaje sînt înlăturate de metodele izotopice. În metodele de diluție izotopică simplă se adaugă o doză trasoare de steroid tritiat sau marcat cu C^{14} eșantionului de plasmă sau urină pentru a se putea controla pierderile de material din timpul purificării. Determinarea cantitativă a steroidului izolat și purificat prin cromatografie se poate face printr-o metodă colorimetrică, fluorometrică sau gaz-cromatografică, sau prin legare competitivă la o proteină transportoare specifică sau anticorp. În determinările cu dublă diluție izotopică concentrația steroidului necunoscut este determinată cantitativ printr-o metodă radiochimică, de exemplu, esterificarea steroidului cu anhidridă acetică marcată. Mai mulți dintre steroizi pot fi dozați prin această metodă radioimunologică. Estimarea ratei de secreție se bazează tot pe principiul diluției izotopice; amestecul dintre steroidul nemarcat și cel marcat radioactiv se face în interiorul organismului.

1. Determinarea steroizilor plasmatici

— *Determinarea fluorometrică a corticosteroizilor plasmatici.*

Cortizolul și corticosteronul pot fi determinați fluorometric. Metoda este mult mai sensibilă decît reacția Porter Silber (vezi mai jos).

Metodă: Se face extracția din 3 ml de plasmă heparinizată cu 15 ml diclorometan. După centrifugare plasma este îndepărtată iar extractul

dimercaprol. Imediat după recoltarea sîngelui se adaugă EDTA-Na_2 (1 mg/ml) și dimercaprol pentru a stopa acțiunea angiotensinazelor și a enzimei de convertire. Dozarea se face cu un antiser specific anti-angiotensină II. După Catt și colab. (1972) valorile normale sînt următoarele: subiecți normali — 2,1 ± 1,3 ng/ml; hipertensiune esențială benignă — 5,3 ± 4,3 ng/ml; hipertensiune esențială malignă — 11,7 ± ± 7,8 ng/ml; stenoza arterei renale — 14,3 ± 6,3 ng/ml.

Determinarea hormonilor steroizi

În practica clinică curentă nu se determină toți hormonii steroizi cunoscuți. Determinările de grup, în sînge sau urină, sînt mai simple și suficiente pentru diagnostic. În acest tip de determinări se parcurg mai multe etape: hidroliză, extracție (cu un solvent adecvat), purificarea extractului, reacție de colorare sau fluorescență a grupului specific, măsurarea spectrofotometrică sau spectrofluorometrică. Cu cîteva zile înaintea dozării trebuie întrerupt orice tratament întrucît foarte multe medicamente pot da reacții de culoare falsă. Multiple metode cromatografice permit o separare și o identificare perfectă a diverșilor steroizi. Unele dezavantaje sînt înlăturate de metodele izotopice. În metodele de diluție izotopică simplă se adaugă o doză trasoare de steroid tritiat sau marcat cu C^{14} eșantionului de plasmă sau urină pentru a se putea controla pierderile de material din timpul purificării. Determinarea cantitativă a steroidului izolat și purificat prin cromatografie se poate face printr-o metodă colorimetrică, fluorometrică sau gaz-cromatografică, sau prin legare competitivă la o proteină transportoare specifică sau anticorp. În determinările cu dublă diluție izotopică concentrația steroidului necunoscut este determinată cantitativ printr-o metodă radiochimică, de exemplu, esterificarea steroidului cu anhidridă acetică marcată. Mai mulți dintre steroizi pot fi dozați prin această metodă radioimunologică. Estimarea ratei de secreție se bazează tot pe principiul diluției izotopice; amestecul dintre steroidul nemarcat și cel marcat radioactiv se face în interiorul organismului.

1. Determinarea steroizilor plasmatici

— *Determinarea fluorometrică a corticosteroizilor plasmatici.*

Cortizolul și corticosteronul pot fi determinați fluorometric. Metoda este mult mai sensibilă decît reacția Porter Silber (vezi mai jos).

Metodă: Se face extracția din 3 ml de plasmă heparinizată cu 15 ml diclorometan. După centrifugare plasma este îndepărtată iar extractul

este reluat consecutiv cu 1 ml de hidroxid de sodiu 0,1 N și 1 ml apă. O cantitate de 12 ml se evaporă la sec sub azot; rezidul se dizolvă cu 0,05 ml cloroform alcoolic. Solventul de deasupra coloanei de silicogel este îndepărtat, iar extractul este aplicat direct pe coloană. După ce vasul conținînd extractul este spălat cu o nouă cantitate de 0,05 ml, robinetul este deschis și 0,1 ml din soluție este lăsată să filtreze în silicogel. Apoi coloana este umplută cu 15 ml cloroform alcoolic și eluția începe. Primii 2,7 ml sînt aruncați, următorii 2,8 ml conțin corticosteronul iar restul de 3,5 ml conțin cortizolul. Coloanele pot fi refolosite. O coloană albă (blanc) este folosită ca metodă albă (blanc). Fracțiile albe și steroidiene sînt evaporate la sec sub azot și se adaugă 2,2 ml reactiv fluorescent. Tubii sînt agitați timp de 30 secunde. Fluorescența este citită la 525 nm (extincție la 480 nm) după 30 minute. Metoda în alb este scăzută din cea necunoscută. Se măsoară de asemeni standarde de 200 ng corticosteron și cortizol, scăzînd valoarea citită a reactivului fluorescent. Valorile normale: 10—30 μg/100 ml, depinzînd de ora recoltării (ritm diurn). Valori mari false se întîlnesc dacă se face tratament cu spironolactone.

— *Determinarea radioimunologică a cortizolului (71)*

Se folosește o tehnică de radioimunodozare directă cu antiser specific pentru cortizol. Antiserul se prepară pe iepure folosind ca antigen cortizol-21 hemisuccinat cuplat pe serum albumină bovină. Se folosește 1 ml plasmă heparinizată separată de celule imediat după obținerea sîngelui. Valorile normale sînt de 8—20 μg/100 ml plasmă (între orele 7—9 a.m.). Există o variație diurnă, valorile scăzînd în cursul zilei sub 10 μg/100 ml. Nivelul la ora 4 p.m. este de aproximativ jumătate din cel de la ora 8 a.m. Valorile cresc dacă pacienta este sub tratament cu estro-progestative, prin creșterea proteinei transportoare de cortizol. Valorile sînt crescute în sindromul Cushing și scăzute în insuficiența suprarenală primară și secundară.

— *Determinarea plasmatică a cortizolului nelegat de proteine*

Robin și colab. (1978) au descris o metodă de dozare a fracției nelegate de cortizol, de mare interes clinic. Pentru determinare sînt necesari numai 2 ml de plasmă. Valorile normale ale cortizolului nelegat la ora 8 dimineața reprezintă $9,7 \pm 2,6\%$ din cortizolul total (determinat prin metoda de radiocompetiție) și $15,0 \pm 8,5$ ng/ml plasmă. Nu se notează diferențe de vîrstă și nici de sex. Valori mari se găsesc în sindromul Cushing, în special datorat carcinomului suprarenal. În insuficiența suprarenală valorile sînt foarte mici, reprezentînd 6% din cortizolul total.

— *Determinarea radioimunologică a corticosteronului*

Determinarea acestui compus are o importanță practică redusă. Se practică dozarea sa cînd se suspectează un defect enzimatic (de exemplu defectul de 17-alfa-hidroxilază) sau în studii științifice relative la problema hipertensiunii. Antiserul se prepară pe iepure folosind ca antigen corticosteron-21-hemisuccinat cuplat pe serumalbumină bovină. Valorile normale la subiecții sănătoși sînt de 0,25—0,6 μg%.

— *Determinarea radioimunologică a 11-desoxicortizolului*

Determinarea acestui precursor al cortizolului (vezi pg. 147) permite detecția unor defecte enzimatice corticosuprarenale. Se practică de asemenea în testul la metopiron (vezi pg. 169). Se folosește ca antigen 11-desoxicortizol cuplat pe serumalbumină bovină. Antiserul se prepară pe iepure. Valorile normale sînt de 8—20 μg%. Dacă se administrează metopiron subiectului normal (4,5 g) 11-desoxicortizolul crește cu cel puțin 200%. În hipopituitarism creșterea este mai puțin pronunțată, depinzînd de severitatea tulburării. Este crescut în defectul de 11-beta-hidroxilază (vezi pg. 191).

-17-hidroxicorticosteroizii plasmatici (cromogenii Porter-Silber). Gruparea 17-alfa-21-dihidroxi-20 cetonă a cortizolului și a metaboliților săi importanți reacționează cu fenilhidrazina în prezența alcoolului și acidului sulfuric, producînd o culoare galbenă ce poate fi măsurată prin spectrofotometrie. Această reacție (numită Porter-Silber) este folosită în metoda Peterson pentru determinarea relativ specifică a cortizolului (cortizolul liber și cortizolul legat de proteine). Metoda poate fi folosită în testul la metopiron, deoarece spre deosebire de metoda fluorometrică, măsoară și cortexolonul (compusul S). Valori normale : 6—20 μg/100 ml în funcție de ora de recoltare. Valori fals negative pot da : corpii cetonici, chinina, medicamentele psihotrope.

— *Aldosteronul plasmatic*

— Metoda dublei diluții izotopice. Folosind o modificare a metodei dublu izotopice (43) pentru determinarea aldosteronului în urină, Peterson (1964) dozează aldosteronul în 20—30 ml plasmă periferică. Metoda este prea costisitoare pentru uzul clinic. Mai recent s-au descris metode în care aldosteronul este esterificat cu anhidridă acetică tritiată. Valorile normale : 2—15 ng/100 ml. În hiperaldosteronismul primar, la un aport normal de sodiu, valorile sînt de 23—88 ng/100 ml.

— Dozarea radioimunologică a aldosteronului. Se practică ori de cîte ori se suspectează un hiperaldosteronism primar. Ca antigeni se pot folosi : aldosteron-21-hemisuccinat, aldosteron-18, 21-dihemisuccinat, aldosteron-0-carboxymetiloxime, aldosteron-gama-lacton-3-carboxy-

metiloxime. Antiserul se prepară pe iepuri, oaie sau capră. Valorile normale în plasmă: subiecți sănătoși — 3—30 ng per ml în condiții de aport normal sodat (la femeia gravidă — 18—100 ng/ml); sindrom Conn — mai mari de 30 ng/ml. J. Sancho și Haber (1978) descriu o micrometodă RIA aplicabilă unor volume mici de plasmă. Cu această tehnică valorile normale, raportate la aportul de Na, sînt de:

Aport de Na mEq/24 ore	Valori normale pg/ml
210	48±29
110	107±45
10	175±75

—Androgenii plasmatici

Estimarea 17-cetosteroizilor plasmatici nu are importanță clinică. Sînt reprezentați în special de sulfați biologic inactivi ai dehidroepiandrosteronului și androsteronului. Determinarea în plasmă a androgenilor biologic activi este de mare importanță și se poate face în cantități mici de plasmă prin metode de dublă diluție izotopică(39,73), metode de legare competitivă pe proteine transportoare sau metoda radioimunologice Valori normale prin metoda diluției izotopice (26): testosteron — bărbat 0,38—1,19 μg/100 ml, femeie 0,01—0,08 μg/100 ml; androstendion — bărbat 0,05—0,06 μg/100 ml, femeie 0,03—0,33, μg/100 ml; dehidroepiandrosteron — bărbat 0,13—1,4 μg/100 ml, femeie 0,14—1,06 μg/100 ml.

— Dozarea radioimunologică a testosteronului plasmatic (vezi pg. 211 „TESTICULUL")

Estimarea sa este necesară cînd la bărbat se suspectează o disfuncție a celulelor Leydig. La femeie se determină cînd există simptome de hiperproducție androgenă (hirsutism, amenoree, hipertrofie clitoridiană). Valorile normale sînt de 5—10 ng/ml la bărbat și 0,02—0,8 ng/ml la femeie.

— Dozarea radioimunologică a DHA

Producția zilnică de DHA este de 5—20 ng iar cea de DHA-S de 10—25 ng. În sindromul adreno-genital (vezi pg. 188) ambii compuși sînt crescuți. Estimarea cantitativă a DHA-S este posibilă numai după hidroliză enzimatică cu sulfatază. La subiecții normali concentrațiile serice ale DHA și DHA-S sînt surprinzător de mari comparativ cu alți hormoni steroizi. Folosind anticorpi anti-DHA 17-0-carboximetiloxim conjugați cu serum albumină bovină s-au găsit următoarele valori (64): DHA — bărbați 396—740 μg%, femei 153—730 μg %; DHA-S — bărbați 144—300 μg %, femei 75—279 μg%.

2. Determinarea steroizilor urinari

Determinarea unui steroid particular sau a unei grupe de steroizi în urina din 24 h este o metodă curentă în diagnosticul clinic. Întrucît una dintre cauzele curente de eroare în determinarea steroizilor urinari este reprezentată de colectarea incorectă a urinii din 24 h, este indicat a se aprecia și excreția de creatinină care este relativ constantă. Urina poate fi conservată cîteva zile fără conservant într-un refrigerator la temperatura de 2—4°C. Dacă analiza este amînată pentru o perioadă mai îndelungată, urina trebuie înghețată și păstrată la o temperatură foarte coborîtă (vezi și pg. 156).

— *17-hidroxicorticosteroizii urinari* (cromogenii Porter-Silber) (17-OH-CS)

Provin în proporție de 30—40% din cortizolul secretat în 24 ore. Includ toți compușii cu un lanț intact 17,21-dihidroxy-20-cetonă. Este, de asemenea, determinat compusul tetrahidro-S, cel mai important metabolism al cortexolonului. Nu sînt determinați metaboliții corticosteronului și aldosteronului.

Tehnică: Se incubează 10 ml urină cu beta-glucuronidază 24 h la 37°. Se face apoi extracția cu cloroform. Extractul se spală cu hidroxid de sodiu și se tratează cu reactiv Porter-Silber (fenilhidrazină — acid sulfuric). Se formează un pigment galben ce poate fi citit la spectrofotometru. Concentrația steroizilor necunoscuți se calculează din densitatea optică la 410 nm după scăderea unui blanc de acid sulfuric din extractul de urină. Valori normale: adulți — 3—13 mg/24 h; copii — 1,7—7,2 mg/m². Valori scăzute se întîlnesc în boala Addison, hipopituitarism, precum și în ciroză hepatică, mixedem, vîrstă înaintată. Valorile crescute sînt caracteristice sindromului Cushing. Mai pot fi observate în tireotoxicoză, la bolnavii febrili, la obezi. False valori crescute se întîlnesc în cetoze, după tratament cu chinină, meprobamat, fenotiazine (și alte psihotrope), preparate antiepileptice.

— *17-hidroxicorticoizii totali* (Appleby) — *Steroizii 17-ketogenici (17 KGS* — Norymberski): Steroizii C_{19} care sînt hidroxilați în poziția 17 pot fi convertiți în 17-cetosteroizi (17 CS) prin oxidare cu bismutat (sau periodat) de Na sau K și apoi măsurați prin metoda Zimmermannn. În procedeul Norymberski steroizii 17-ketogenici (17-KGS) se calculează prin diferența dintre 17 CS măsurați înainte și după oxidare. În procedeul Appleby steroizii sînt mai întîi reduși cu borohidrid de Na. Aceasta elimină 17-cetosteroizii și permite determinarea 17 KGS printr-o reacție colorimetrică. Termenul de „17 hidroxicorticoizi totali" accepta în unele țări pentru 17 KGS estimați prin

metoda Appleby poate preta la confuzii cu cromogenii Porter-Silber. 17 KGS includ mai mulți metaboliți cortizolici decît cromogenii Porter-Silber, cortolul și cortolonul, pe lîngă derivații tetrahidro. Sînt de asemenea dozați steroizi ce nu derivă din cortizol, cum ar fi pregnantriolul (vezi tabelul III). Valori normale: bărbați — 6 — 21 mg/24 h; femei — 4,5 — 16 mg/24 h.

TABELUL III

Reacțiile de culoare și grupele reactive ale lanțurilor laterale folosite în determinarea steroizilor urinari (după Labhardt—1974)

Lanțul lateral	CH_2OH | $C=O$ | $C-OH$ / \ Dihidroxi-	CH_2OH | $HC-OH$ | $C-OH$ / \ Glicerol	CH_3 | $HC-OH$ | $C-OH$ / \ 17-20-glicol	CH_3 | $C=O$ | $C-OH$ / \ 17-20-ketol	O ‖ C / \ 17-ketonă
Exemple	— Cortizol — Cortizon — TH cortizol — TH cortizon — Cortexolon — TH_4S	— Cortol — Cortolon	— Pregnantriol	— 17 alfa-progesteron	— Dehidroepiandrosteron — Androstendion — Androsteron
R. Porter-Silber 17 OH-CS	+	—	—	—	—
Steroizii 17-ketogenici Norynberski	+	+	+	—	—
Steroizii 17-ketogenici Appleby	+	+	+	+	—
Reacție Zimmermann (17 ketosteroizi)	—	—	—	—	+

— *17 cetosteroizii urinari* (17 CS urinari)

Urina se recoltează pe o durată de 24 de ore, se măsoară corect volumul total și se trimite la laborator fie în întregime, fie 50—100 ml

din aceasta. Pentru conservare urina va fi ținută la rece sau va fi acidifiată în HCl concentrat pînă la un pH de 2—3. (vezi pg. 156). Determinarea are la bază reacția Zimmermann. Este cea mai veche metodă chimică practică de măsurare a metaboliților androgeni. 17 cetosteroizii includ metaboliți ai androgenilor corticosuprarenali și testiculari inactivi sau cu activitate foarte scăzută. În proporție scăzută sînt cuprinși, de asemenea, metaboliți ai cortizolului. E de reamintit că nu toți 17 CS sînt androgeni și nu toți androgenii sînt 17 CS. De exemplu, etiocolonolonul, un 17CS, nu are activitate androgenică, iar testosteronul, un androgen patent, nu este 17 CS. 17 cetosteroizii majori sînt androsteronul, etiocolanolonul, derivații lor 17 ceto și 11-hidroxi, precum și dehidroepiandrosteronul. Deși androsteronul este cel mai important metabolit al testosteronului, nici excreția 17-cetosteroizilor totali, nici cea a androsteronului nu poate fi considerată ca fiind reprezentativi pentru secreția de testosteron. În condiții normale, la bărbat, 60% din 17 CS provin din corticosuprarenală. La femeie, aproape întreaga cantitate are această origine. 17 CS urinari sînt conjugați cu acid sulfuric și glucuronic. Tehnica prevede o hidroliză a unei cantități de 5 ml de urină, apoi o extracție cu eter-benzen și purificare prin spălare cu alcooli. Grupul 17-ceto produce o culoare purpurie cu m-dinitrobenzen în prezența alcalilor (reacție Zimmermann). Acest derivat purpuric poate fi extras cu metilen clorid și măsurat prin spectrofotometrie. Valorile normale depind de sexul și vîrsta subiectului. Adulți: bărbați — 9—22 mg/24 h; după 60 de ani rata excreției scade progresiv; femei — 6—15 mg/24 h; ca și la bărbat valorile scad progresiv după 60 de ani. Copii: prima zi de viață — pînă la 1,5 mg/24 h; primul an — sub 0,5 mg/24 h; 1—4 ani — sub 2 mg/24 h; 5—8 ani — sub 3 mg/24 h; 9—12 ani — 1—5 mg/24 h; 13—16 ani — 2,5—10 mg/24 h. Valorile sînt aceleași pentru ambele sexe în timpul copilăriei. Valori foarte crescute, peste 100 mg, se întîlnesc în carcinomul corticosuprarenal. În celelalte forme clinice de sindrom Cushing (vezi pg. 175) valorile sînt de obicei moderat crescute. Valori mari se notează în sindromul adreno-genital congenital, în tumorile celulelor Leydig și în adenoamele corticosuprarenale virilizante. Valori crescute sau normale se întîlnesc în sindromul Stein-Leventhal și arenoblastom. Valori crescute se mai observă după tratament cu ACTH sau cu testosteron și după stress. Odată cu introducerea de tehnici noi, de exemplu radioimunodozarea testosteronului plasmatic, rolul 17-CS urinari a scăzut gradat. Valoarea lor practică majoră o constituie posibilitatea de diferențiere între o disfuncție ovariană și una corticosuprarenaliană. Valori ușor scăzute

se întîlnesc în: hipogonadismul feminin, diabet zaharat, tireotoxicoză, boli debilitante severe și medii. Valori moderat scăzute se observă în eunucoidismul și eunuchismul masculin, gută, boli cronice debilitante. Scăderi marcate caracterizează boala Addison, panhipopituitarismul precum și mixedemul, nefrozele.

— *Metaboliții urinari ai aldosteronului*

Determinarea ritmului de secreție a aldosteronului

O doză trasoare de aldosteron marcat cu ^{14}C se adaugă eșantionului urinar. Urina este acidificată la PH 1 pentru hidroliza aldosteron-18-glucuronidului și păstrată la temperatura camerei 24 ore. Aldosteronul eliberat este extras cu metilen clorid și se efectuează o purificație preliminară prin separare cu solvent. Apoi se practică cromatografie pe hîrtie. Esterificarea cu anhidridă acetică marcată cu tritium duce la formarea aldosteron-^{3}H-diacetatului. Urmează o cromatografie pe hîrtie în 3 sisteme solvent diferite. Activitatea ^{3}H și ^{14}C este măsurată în eșantioane purificate prin numărătoare prin scintilație lichidă. Cantitatea de aldosteron din eprubeta de numărare poate fi calculată din activitatea ^{3}H și activitatea specifică cunoscută a ^{3}H-anhidridei acetice. Activitatea ^{14}C indică care dintre fracțiile cantității originale de aldosteron din eșantionul de urină este încă prezentă în eprubeta de numărătoare, aceasta permițînd corecția oricărei pierderi în timpul procedurilor. Ținînd cont de mecanismele de reglare ale aldosteronului, pacientul căruia i se face determinarea va fi menținut la un regim liber de Na (cel puțin 100 mEq pe zi = 6 g de sare) și apă; diureticele și potasiul vor fi întrerupte cîteva zile. Valori normale: adulți — 5—20 μg/24 h; copii — 3—13 μg/24 h pe m^2 de suprafață corporală.

— *Determinarea metaboliților androgeni individuali urinari*

Ritmurile producției androgene

Fracționarea 17 cetosteroizilor urinari nu are prea mare importanță în diagnosticul clinic. Prin fracționare nu se pot trage concluzii sigure asupra originii gonadice sau suprarenale a 17-cetosteroizilor și nici asupra malignității unei tumori suprarenale. Deși dehidroepiandrosteronul, 11 hidroxi și 11 ceto-17 CS provin îndeosebi din suprarenală, ei pot fi produși și de către tumori mixte embrionare testiculare. Același defect enzimatic se poate întîlni în sindromul adreno-genital congenital ca și în tumorile corticosuprarenale maligne. Nu se utilizează hidroliza acidă care alterează unii steroizi, ci hidroliza enzimatică. Se folosesc diverse metode cromatografice (absorbție pe aluminiu, separare pe hîrtie, în strat subțire). Fracțiunile importante și nivelul la cele două sexe sînt date în tabelul IV.

Testosteronul glucuronid urinar, derivat numai al testosteronului, dă informații asupra funcției testiculare. Determinarea sa este dificilă.

TABELUL IV

Fracțiune	Origine	Valoare
A) Androsteron Etiocolonolon	Mixtă : — Corticosuprarenală — Gonade (Androstendion, Testosteron)	Bărbat : 6—12 mg/24 h Femeie : 3—5 mg/24 h
B) DHA	— Mai ales corticosuprarenală	Bărbat : 1—3 mg/24 h Femeie : 0,5—2 mg/24 h
C) 11 Oxy 17-CS	Mixtă : — Corticosuprarenală (în special) — Gonade (11 beta-OH Δ_4 androstendion, cortizol)	Bărbat : 2—5 mg/24 h Femeie : 1—3 mg/24 h

La femeie, cea mai mare parte din testosteronul-glucuronid derivă din androstendion, care este secretat de suprarenală și transformat în testosteron la nivelul ficatului. Tot la nivel hepatic are loc glicuronoconjugarea, în sînge găsindu-se testosteron-glicuronid. Determinarea acestuia din urmă la femeie nu permite a se trage concluzii sigure privind cantitatea de testosteron secretat de către glandele endocrine în sînge în cursul unei zile. Există din această cauză diferențe între „ritmul de producție sangvină" și „ritmul de producție urinară" a testosteronului. Ritmul de producție sangvină este calculat prin multiplicarea concentrației testosteronului plasmatic cu ritmul clearance-ului metabolic. Ritmul producției urinare este calculat din activitatea specifică a testosteronului glucuronid în urina de 24 ore după administrarea intravenoasă de testosteron marcat. La bărbat, determinarea ritmului de producție urinară a testosteronului permite concluzii privind secreția sa de către testiculi. Valorile normale la bărbați sînt de 4—12 mg/24 h (45).

Teste de stimulare

— **Testul la ACTH (Thorn)** este indispensabil diagnosticului de insuficiență suprarenală. Se determină steroizii urinari sau plasmatici înainte și după stimularea cu un preparat ACTH. În prezent se folo-

sesc, îndeosebi, preparatele sintetice (Synacten, Cortrosyn). Există numeroase variante ale testului.

— *Testul scurt* se practică între orele 8—9 a.m.
Se recoltează sînge pentru dozarea cortizolului plasmatic.
Se administrează i.m. 0,25 mg Synacten.
La 30' se recoltează din nou sînge pentru același dozaj.

O creștere minimă cu 7—11 μg/100 ml a cortizolului plasmatic (plecînd de la o valoare bazală de 6—25 μg/100 ml) indică o funcție corticosuprarenală normală. Valoarea testului scurt de stimulare cu ACTH este de necontestat. Dă informații similare testului la insulină (vezi pg. 171) asupra funcției sistemului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal (49).

— *Testul lung* (Synacten în perfuzie) este practicat în cazul cînd testul scurt nu dă rezultate nete sau cînd trebuie să se determine rezerva funcțională a cortexului suprarenal. Se perfuzează i.v. 0,25 mg Synacten în timp de 4—8 ore (în 500 ml ser fiziologic sau 500 ml ser glucozat 5%). În această metodă se măsoară variațiile plasmatice ale cortizolului. Variante ale testului lung:

— 1 mg Synacten Depot administrat i.m. la ora 9 a.m. Se recoltează sînge pentru dozarea cortizolului înainte și la 1, 4, 6, 8 și 24 ore. În insuficiența suprarenală primară valorile rămîn nemodificate (sub 10 μg/100 ml). În atrofia suprarenală secundară se notează o întîrziere a creșterii sale, valorile rămînînd sub 25 μg/100 ml în primele 4 ore ale testului.

— 1 mg Synacten Depot i.m. zilnic, 3 zile și apoi test scurt în ziua a 4-a. În insuficiența primară valorile rămîn sub 10 μg/100 ml. În cea secundară cortizolul plasmatic depășește 25 μg/100 ml. În loc de determinările plasmatice ale cortizolului se pot doza în urina din 24 ore 17 OH(PS) și 17 CS.

Precauții: Pacienților suspecți de insuficiență suprarenală li se administrează zilnic 5 mg prednison sau 0,5 mg superprednol în timpul testelor lungi. Acest preparat nu interferează în estimarea corticosteroizilor plasmatici. Se recomandă ca testele să se practice în spital și sub supraveghere clinică (51).

Contraindicații ale administrării ACTH sintetic: absolute — hipersensibilitate la tetracosactid, psihoze acute, maladii infecțioase (în caz de mare necesitate se vor administra concomitent antibiotice), ulcer gastric sau duodenal, insuficiență cardiacă, sarcină; relative — hipersensibilitate la ACTH de origine animală, diabet zaharat, hipertensiune arterială cu gravitate medie sau severă, sindrom Cushing.

Scanned with OKEN Scanner

Variante ale testului :

— În loc de preparate sintetice (Cortrosyn, Synacten) se poate administra ACTH natural i.m. sau i.v. Se pot nota reacții de hipersensibilitate: prurit, urticarie, exantemă, astm. În aceste cazuri se vor administra antihistaminice. Uneori, la cîteva ore după perfuzia cu ACTH, poate apare o reacție întîrziată manifestată prin grețuri și vărsături, care poate fi foarte periculoasă în insuficiența suprarenală. Este bine ca testele cu ACTH să se facă sub acoperire cu superprednol (0,5 mg per os de 2 ori pe zi), prednison sau prednisolon (5 mg pe zi).

— Dacă dozările hormonale plasmatice sau urinare nu se pot efectua, se poate recurge la numărarea euzinofilelor. Se folosește sînge capilar sau venos. Este de notat totuși că determinarea corticoizilor plasmatici printr-o metodă fluorometrică nu-i mai dificilă tehnic și nici nu cere mai mult timp decît o numărătoare de euzinofile.

Indicații diagnostice ale testului cu ACTH:

— În sindromul Cushing (vezi și pg. 175) cu hiperplazie suprarenală bilaterală corticoizii urinari și plasmatici cresc mult. În cazul tumorilor suprarenale răspunsul este slab sau absent.

— În insuficiența suprarenală primară valorile corticoizilor rămîn neschimbate. În insuficiența secundară stimulările prelungite determină răspunsuri pozitive (vezi și pg. 184).

— **Testul la metopiron** (Metirapone test) (Su 4885)

Metopironul este un inhibitor al 11 beta-hidroxilazei ce blochează astfel treapta finală a sintezei cortizolului și duce la acumularea de 11-desoxicortizol și alți precursori ai cortizolului. Reducerea concentrației cortizolului plasmatic determină prin mecanismul de feed-back o creștere a ACTH-ului care va stimula la rîndul său cortexul suprarenal pentru producerea de precursori cortizolici, excretați ca steroizi 17 cetogenici.

Tehnică : Se administrează per os 750 mg metopiron din 4 în 4 ore timp de 24 ore (sau 30 mg pe kilogram de greutate corporală). Cu această doză se obține o inhibiție de numai 90% a enzimei. Doze mai mici sau nerespectarea timpului de administrare viciază testul. Erorile se pot detecta dacă se determină corticosteroizii fluorogenici plasmatici. Se recoltează urina pentru determinarea 17 OH(PS) 2 zile înaintea testului, în ziua administrării metopironului și-n ziua următoare. Se recoltează sînge pentru dozarea fluorometrică a cortizolului imediat înaintea administrării primei doze de metopiron și apoi din oră în oră timp de 4 ore pentru a se vedea dacă se obține o corectă blocare enzimatică.

Interpretare :

Cînd sistemul hipotalamo-hipofizar-corticosuprarenal este intact, 17 OH(PS) cresc în ziua a 3-a sau a 4-a cu 100% sau 10 mg per 24 ore peste valoarea bazală. Cînd 17 OH urinari răspund la ACTH dar nu se modifică la metopiron, se va suspiciona o tulburare a secreției de ACTH. O creștere inadecvată coexistînd cu valori bazale normale indică rezerve limitate de ACTH (de exemplu după iradieri hipofizare). La pacienții cu sindrom Cushing, prin dereglare hipotalamo-hipofizară, se observă un răspuns exagerat al ACTH-ului și al 17 OH(PS) urinari. În adenoamele sau carcinoamele suprarenale ACTH-ul nu crește, secreția sa fiind inhibată. În timpul testului trebuie întreruptă orice terapie cu corticosteroizi. Metopironul poate determina ca efecte secundare ameteli, greturi, vărsături. Acestea sînt pasagere și pot fi prevenite (sau îndepărtate) prin simpla culcare a bolnavului. În cazuri mai severe se va recurge la terapie cortizonică. Este bine ca testul să fie practicat în spital, sub supraveghere medicală, deși poate fi făcut și bolnavilor nespitalizați.

— **Alte teste explorînd rezerva corticotropă hipofizară**

— *Proba cu extract de retrohipofiză* : Nu se știe precis dacă vazopresina induce secreția endogenă de CRF sau stimulează direct hipofiza. Se perfuzează 10 U extract de retrohipofiză în 500 ml ser fiziologic în 8 ore. Se compară valorile 17 CS și 17 OH din ziua ce precede testul, ziua de perfuzie și ziua următoare. La subiectul normal 17 OH cresc cu 100% iar, 17 CS cu 50% față de valorile bazale normale. Proba pozitivă (valori bazale scăzute ; răspuns pozitiv) indică o insuficiență hipotalamică (hipofiză „intactă"). Proba negativă indică o insuficiență hipofizară.

— *Proba cu lisin-vazopresină* (LVP). Se recoltează o probă de sînge la ora 8 a.m. Se perfuzează i.v. 6—10 U presoare lisin-vazopresină sintetică (LVP) în 500 ml ser fiziologic timp de 2 ore. La copil toleranța clinică este bună, în ciuda unor efecte secundare, în special o paloare mai curînd spectaculară decît periculoasă (1). Testul este contraindicat la hipertensivi, vîrstnici și la bolnavii cu glaucom (52). Se recomandă supravegherea clinică tensională a bolnavului (60). La ora 10 a.m. se recoltează din nou sînge pentru determinarea cortizolemiei. În mod normal cortizolemia crește cu 10 μg/100 ml sau 100% față de valoarea bazală. Cînd testele la pirogeni, la insulină sau metopiron sînt patologice, un test normal la vazopresină indică o leziune hipotalamică. Testul poate fi folosit și pentru diferențierea sindromului Cushing

prin hiperplazie suprarenală bilaterală de tumorile suprarenale. În acest din urmă caz nu se observă creșteri ale cortizolemiei. Administrarea LVP se poate face și intramuscular în aceeași doză (60).

— **Teste nespecifice de stimulare a sistemului hipofizo-suprarenal**

— *Testul la insulină.* Tehnica testului este descrisă în detaliu la capitolul tratînd explorarea hormonului de creștere (vezi pg. 8 — boli hipotalamo-hipofizare). La 30—90 minute după administrarea insulinei, creșterea maximă a cortizolului plasmatic este de aproximativ 13—14 μg/100 ml peste valorile bazale. În sindromul Cushing nu se constată creșteri ale cortizolemiei în ciuda hipoglicemiei severe. Proba poate da rezultate anormale la bolnavii ce fac tratament cu indomethacin (3).

— *Testul la pirogeni.* Se administrează i.v. o doză de 0,005 μg/Kg pirogeni bacterieni. La subiecții normali cortizolul plasmatic crește cu aproximativ 15 μg/100 ml în interval de 3 ore. Testul se termină printr-o injecție intravenoasă de 100 mg hemisuccinat de hidrocortizon. Inconvenientul metodei rezidă în creșterea marcată a temperaturii, în general pînă la 41°. Bolnavul are o stare marcată de rău. Atît în testul cu insulină cît și în cel la pirogeni, creșterea cortizolului plasmatic se observă numai cînd întreg axul hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal este intact din punct de vedere funcțional.

Testele de supresie cu dexametazon (superprednol)

Dexametazonul (superprednol) suprimă ACTH-ul prin mecanismul de feed-back negativ al corticosteroizilor asupra hipotalamusului și hipofizei. Dexametazonul nu interferează cu metodele de rutină de măsurare a corticosteroizilor urinari sau plasmatici. Scăderea eliberării de ACTH poate fi deci cercetată urmărind diminuarea acestor corticosteroizi. Dexametazonul pare să aibă și un efect inhibitor direct asupra steroidogenezei (75).

— **Proba de frenaj standard**

Se administrează 3 mg dexametazon per os timp de 5 zile în prize fracționate (tehnica Jayle) sau 2 mg/zi timp de 2 zile (tehnica Liddle). Tehnica Jayle este mai mult folosită. Se compară valorile 17 OH și 17 CS urinari din cele 24 ore ce preced proba cu cele din ultima zi de probă. La subiectul normal valorile 17 OH scad sub 1 mg/24 h. Valorile 17 CS diminuă la bărbat la 5—7 mg/24 h iar la femeie sub 1 mg/24 h.

Scanned with OKEN Scanner

Valorile scad cu 50% față de nivelul bazal chiar cînd acestea sînt crescute (17 OH în obezitate ; 17 CS în hirsutismul simplu). În sindromul adreno-genital congenital doza mică (tip Liddle) este suficientă pentru a suprima secreția de ACTH și a normaliza 17 CS urinari crescuți.

— **Proba de frenaj întărită**

Imediat după frenajul standard se practică un al 2-lea frenaj mai puternic (8 mg dexametazon timp de 2—3 zile). Se compară valorile 17 CS și 17 OH urinari din ziua precedentă oricărei frenări, ultima zi a probei standard și ultima zi a frenajului întărit. Proba de frenaj standard este folosită pentru a diferenția sindromul Cushing de normal. Sînt totuși cazuri de sindrom Cushing cu supresie normală la doză mică de dexametazon (55). Explicația ar consta într-o anomalie de metabolizare a dexametazonului la acești bolnavi (10). Testul cu doză mare permite distincția între diversele cauze de hipercortizolism patologic (Cushing). Cînd originea este tumorală (adenom sau carcinom suprarenal, sindrom ACTH ectopic) frenajul nu se realizează. În caz de sindrom Cushing prin dereglare hipotalamo-hipofizară cu hiperplazie suprarenală bilaterală, valorile 17 OH scad cu aproximativ 50%. Există totuși și situații paradoxale, fără sindrom Cushing, cînd supresia nu se produce la 2 mg dexamethazon. Difenilhidantoina grăbește metabolizarea dexametazonului și poate determina erori de interpretare. Estrogenii cresc cortizolemia prin mărirea capacității de legare a transcortinei.

— **Proba de frenaj accelerată**

În acest caz frenajul se apreciază prin modificările cortizolemiei. La ora 8 dimineață se determină cortizolemia. La miezul nopții se administrează per os 1 mg dexametazon (la subiecții peste 100 kg se dublează doza). A doua zi la ora 8 dimineață se dozează din nou cortizolemia. La subiectul normal cortizolemia scade, fiind în genere sub 10 μg/100 ml și nedepășind niciodată 15 μg/100 ml. În hipercorticismele patologice valorile rămîn de obicei peste 20 μg/100 ml (niciodată nu scad sub 10 μg/100 ml). Testul accelerat este foarte practic, nu necesită nici recoltarea dificilă a urinei din 24 ore, nici injecții, nici o așteptare îndelungată a rezultatelor. Constituie un bun test de depistaj la subiecții suspectați clinic de hipercortizolism. Cei a căror cortizolemie scade la frenaj sub 10 μg/100 ml sînt considerați normali. Cei cu valori mai mari de 20 μg/100 ml prezintă un sindrom Cushing. Între 10 μg și 20 μg se vor practica teste dinamice și se vor aprecia steroizii urinari (vezi testele anterioare).

Scanned with OKEN Scanner

Teste pentru stabilirea sursei de androgeni în sindroamele de virilizare

Există numeroase discordanțe între interpretările teoretice și realitatea clinică privind mijloacele de detecție a sursei androgenilor în sindroamele de virilizare la femeie. Cu toate acestea, determinarea 17 CS este utilă. Dacă sursa unor valori plasmatice crescute de testosteron este suprarenala, se găsesc valori mari ale 17 CS urinari. În acest caz se poate suspecta o tumoră corticosuprarenală dacă testul de supresie cu 2 mg dexametazon este negativ. Cu alte cuvinte, chiar creșterile importante ale producției testosteronului de către ovar nu determină valori crescute ale 17 CS. Excepție face sindromul Stein-Leventhal (vezi pg. 269), unde valorile relativ crescute de 17 CS sînt de origine ovariană. În acest caz 17 CS cresc prin stimulare cu gonadotrofine corionice în timp ce suprarenala este blocată cu dexametazon.

Evaluări indirecte ale funcției corticosuprarenale

Pentru aprecierea funcției suprarenale se recurge de multe ori la estimări indirecte. De exemplu, nivelul de producere al aldosteronului poate fi cercetat prin studiul bilanțului sodiului și potasiului sau prin determinarea electroliților salivari sau sudorali ca metode screening. Pentru aprecierea valorii mineralocorticoizilor s-a propus chiar determinarea electroliților fecali sau cercetarea diferenței de potențial electric între mucoasa rectală și pielea perianală (21).

— **Testul de toleranță la apă** (Wolhard — modificat de Soffer — 1952)

Pacientul nu mai bea și nu mai mănîncă după masa de seară din preziua testului. La ora 7 dimineață bolnavul urinează iar urina se aruncă. I se dă apoi să bea 1,5 litri de apă sau ceai cu lămîie și zaharină într-un interval de 15—45 minute Se măsoară urina de la ora 7,00 la ora 12,00. În acest interval bolnavul rămîne culcat sau șezînd. În mod normal, cel puțin 800 ml sînt excretați în 5 ore. În insuficiența suprarenală sau hipofizară, volumul excretat este mai mic de 800 ml. Rezultate patologice mai pot fi observate în: deshidratare, hipotiroidie, boli cardiace sau hepatice.

— **Electroliții salivari**

În zilele precedînd testul se va asigura bolnavului un aport normal de sare (10 g C Na pe zi). Se recoltează saliva timp de 10 minute, în două perioade de cîte 5 minute, dimineața, înainte de spălarea dinților, între orele 6—8. Se măsoară volumul și se determină Na și K din saliva din porțiunea a 2-a a colectării. Valorile normale sînt de: Na=20—36

mEq/l ; K = 11—27 mEq/l ; Na/K = 0,6 — 2,1. O creștere a Na și a raportului Na/K indică o insuficiență suprarenală ; o scădere a acestora indică un exces mineralocorticoid. Testul își pierde valoarea cînd electroliții serici sînt net alterați. O valoare a raportului Na/K sub 0,25 indică cu multă posibilitate un hiperaldosteronism primar sau secundar.

— **Electroliții sudorali**

Testul este folosit ca metodă screening în masă pentru depistarea hiperaldosteronismului primar și secundar. Se recoltează transpirația de la nivelul antebrațului, timp de 20 minute, sub un manșon de plastic și cu ajutorul unor tuburi capilare. Concentrația Na și K se determină prin spectrofotometrie cu flamă (31, 32).

— **Determinarea Na și K total din organism**

Măsurătorile se fac prin determinarea radioactivității naturale a acestor elemente. La bolnavii cu aldosteronism primar potasiul total scade cu 20—50%. Cu ajutorul izotopilor artificiali radioactivi (^{42}K și ^{24}Na) se poate determina K și Na schimbabil.

Explorări radiologice

— **Radiografiile craniene** (vezi „Examenul radiologic al șeii turcești" — pg. 285)

Marea incidență a tumorilor hipofizare în cazurile de sindrom Cushing prin dereglare hipotalamo-hipofizară confirmă necesitatea de a se explora șaua turcească prin tomografie. O șa aparent normală prin radiografia standard poate apărea balonizată, asimetrică sau cu dublu fund. Pot fi, de asemenea, diagnosticate alte tipuri de tumori hipofizare, cauză a unei eventuale insuficiențe suprarenale secundare.

— **Explorarea radiografică a suprarenalelor**

Calcificările suprarenale vizibile pe o radiografie renală simplă indică în general o tuberculoză a acestui organ. Acest semn va fi totdeauna căutat la bolnavii cu insuficiență suprarenală cronică. Arteriografiile sau venografia suprarenală permit aprecierea mărimii glandei și localizarea unei eventuale tumori. Tumorile mari suprarenale pot deplasa rinichii. În acest caz urografia i.v. este utilă. Pneumoretroperitoneul combinat cu tomografia permite vizualizarea tumorilor și aprecierea unei eventuale hiperplazii bilaterale. Riscurile retropneumoperitoneului au fost reduse prin folosirea oxigenului și insuflației presacrate. Se introduce în spațiul retroperitoneal o cantitate de 1 200—1 500 cm^3 oxigen sub presiune medie. Uneori, în ciuda unei tehnici corecte, examenul suprarenalelor este imposibil din cauza țesutului adipos abundent, sau cînd există modificări fibroase locale.

Scintigrafia suprarenală

Administrarea de ^{131}I-19-iodocolesterol permite vizualizarea scintigrafică a corticosuprarenalei, deoarece colesterolul marcat în acest fel este captat de către glandă (2).

Explorarea paraclinică în bolile suprarenale

Sindromul Cushing (excesul de cortizol)

— Forme clinice etiopatogenice

Sindromul poate fi secundar unui exces de ACTH sau unui exces de cortizol ne ACTH dependent.

Exces de ACTH. Dereglare hipotalamo-hipofizară cu exces de ACTH și hiperplazie suprarenală bilaterală (așa numita „boală Cushing"); sindrom ACTH ectopic: secreție de ACTH de către tumori maligne sau benigne de origine neendocrină; administrare exogenă de ACTH: tratamente cu ACTH sau analogii săi sintetici.

Exces de cortizol ne ACTH dependent. Tumori corticosuprarenale: adenoame, carcinoame; tratamente cu corticosteroizi în doze suprafiziologice.

Elementul major ce diferențiază cele două grupe este nivelul ACTH-ului seric: detectabil în prima grupă și foarte scăzut sau nedetectabil în cea de-a doua. Dacă se exclud cauzele iatrogene și cele prin secreție ectopică de ACTH, repartiția celorlalte cauze este următoarea: 80% cauză centrală hipotalamo-hipofizară și cîte 10% pentru adenoamele și carcinoamele suprarenale.

— Aspect clinic general

Excesul de cortizol ce caracterizează toate aceste forme clinice, determină o redistribuție centripetă a adipozității, cu depozite supraclaviculare și cervicodorsal. Faciesul este rotunjit, în „lună plină". Masele musculare sînt atrofiate. Tegumentele sînt subțiri, transparente, permițînd vizualizarea vascularizației. Apar striuri purpurice în zone caracteristice. Bolnavii acuză dureri osoase din cauza osteoporozei generalizate. Femeile prezintă hirsutism, acnee, amenoree. Hipertensiunea este frecventă. Rar se notează alcaloză kaliopenică și edeme. În sindromul ACTH ectopic se observă hipokaliemie marcată, pierdere renală marcată de K, alcaloză metabolică. Bolnavii sînt hiperpigmentați, astenici, poliurici.

Scanned with OKEN Scanner

— **Diagnostic**

Aspectul clinic permite de obicei diagnosticul. Explorările paraclinice trebuie să confirme hipercortizolismul, să-i stabilească cauza, să cerceteze complicaţiile. Uneori însă, elementele clinice sînt minore şi numai o supraveghere îndelungată a bolnavului suspectat permite diagnosticul. Excesul de cortizol poate fi afirmat direct prin măsurarea valorii corticosteroizilor plasmatici sau urinari, sau indirect prin unele dintre efectele metabolice ale sale. Un test bun diagnostic îl reprezintă dozarea 6-beta hidroxicortizolului urinar (82).

Semnul cel mai precoce îl reprezintă pierderea ritmului circadian normal. La pacienţii normali cortizolul plasmatic de la ora 20,00 trebuie să reprezinte sub 50% din cel de la ora 8,00 şi să nu depăşească 10 μg/100 ml. Pacienţii cu sindrom Cushing nu prezintă scăderi ale cortizolemiei de dimineaţă pînă seara. La subiectul normal, valoarea cortizolului la miezul nopţii depăşeşte rar 8 μg/100 ml. În sindromul Cushing această valoare este depăşită. Spre deosebire de subiectul normal, la bolnavul cu boală Cushing nivelul cortizolului plasmatic nu scade sub 2 μg/100 ml între ora 23 p.m. şi ora 3 a.m. Coeficientul de variaţie, o expresie a amplitudinii episoadelor secretorii cortizolice, este scăzut în mod semnificativ la cei cu boală Cushing faţă de normali.

De multe ori extirparea tumorii hipofizare corticotrope duce la normalizarea ritmului circadian de secreţie cortizolică (7) (fig. 23).

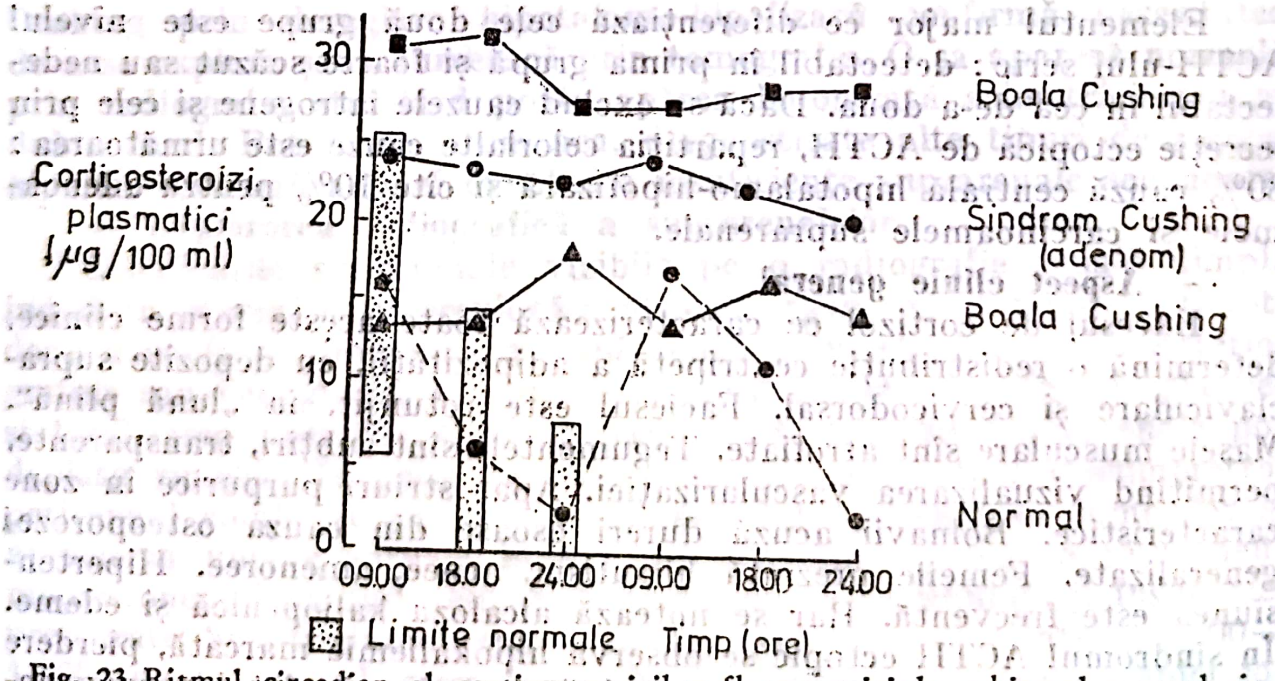


Fig. 23 Ritmul circadian al corticosteroizilor fluorogenici la subiectul normal şi în diverse forme clinice de boală Cushing
(după Besser şi Edwards, Clinics in Endocrinology, 1972)

17 OH (PS) sînt crescuți în cazurile severe, dar pot avea valori normale în formele moderate. Valorile 17 CS sînt crescute mai ales în tumorile suprarenale, cînd secreția androgenă este mare. Valorile testosteronului circulant pot fi scăzute în prezența unor valori crescute ale ACTH, atît în cazurile de dereglare hipotalamo-hipofizară (25) cît și în sindromul datorat unei secreții ectopice tumorale de ACTH (34). Scăderea este mai evidentă la bolnavii de sex masculin (50). Se știe că ACTH-ul crește metabolismul testosteronului și-i scade valorile sale circulante, sinteza și ritmul de producere (70). Un număr mare de metaboliți urinari pot indica un carcinom suprarenal. Tetrahidro-11-deoxycortizolul, pregnantriolul, dehidroepiandrosteronul pot sugera un adenom sau un carcinom. Metaboliții primari sau anormali orientează diagnosticul spre un carcinom, dar absența lor nu-l exclud.

O marcă a bolii este lipsa supresibilității cortizolului cu dexametazon (vezi pg. 171).

Pierderea ritmului circadian normal de secreție și lipsa de supresie la dexametazon sînt suficiente pentru stabilirea diagnosticului de sindrom Cushing.

Stabilirea etiologiei se poate face cu ajutorul testului cu doză mare de dexametazon (vezi pg. 172). La pacienții cu hiperplazie suprarenală bilaterală de cauză hipotalamo-hipofizară valorile 17 OH(PS) scad cu peste 50% față de nivelul bazal. În caz de adenom sau carcinom suprarenal sau de ACTH ectopic nu se obține supresie. Răspunsul la metopiron (vezi pg. 169) permite, de asemenea, diferențierea cauzei centrale de cele periferice, suprarenale. În dereglarea hipotalamo-hipofizară răspunsul ACTH și al 17 OH la metopiron este exagerat. În adenoamele sau carcinoamele suprarenale, ACTH-ul nu crește, secreția sa fiind inhibată. Stimularea cu ACTH sintetic (vezi pg. 167) determină o creștere a corticoizilor urinari și plasmatici în boala Cushing. În cazul tumorilor suprarenale răspunsul este slab sau absent. Și testul la vazopresină (vezi pg. 170) poate fi util. Răspunsul la stimularea LH—RH este cel mai adesea normal în cazurile de dereglare centrală cu hiperplazie bilaterală și în cele datorate adenoamelor suprarenale și foarte slab în corticosuprarenalomul malign (80).

Un test fidel este cel de toleranță la insulină (vezi pg. 171) deoarece în sindromul Cushing nu se observă o creștere a valorilor cortizolemiei în ciuda scăderii glicemiei la valori sub 40 mg/100 ml și a semnelor clinice de hipoglicemie. Această lipsă de răspuns se datorește faptului că valorile mari ale cortizolului suprimă răspunsul hipotalamic la stress. Uneori este necesar a se administra doze mai mari de insulină (0,3—

0,5 UI/Kg corp în loc de 0,15 UI/Kg) pentru a se obține hipoglicemie adecvată, deoarece cortizolul are acțiune antiinsulinică. În sindromul Cushing nu se obține nici răspunsul GH la hipoglicemie (19).

Și determinarea excreției urinare a DHA neconjugat pare a avea un uz potențial în diagnosticul etiologic al sindromului Cushing. O modificare a sa poate diferenția un carcinom suprarenal de cauzele benigne ale sindromului (66).

În forma hipotalamo-hipofizară a bolii s-a notat uneori o creștere paradoxală a cortizolului plasmatic după TRH și LH—RH (68). Aceasta ar fi consecința scăderii specificității receptorilor hipofizari sau alterării căilor hipotalamo-hipofizare.

În rezumat, stabilirea diagnosticului de sindrom Cushing fără a preciza cauza este posibil prin următoarele teste: abolirea ritmului circadian al cortizolului plasmatic; creșterea corticosteroizilor urinari; rezistență la supresia simplă cu dexamethazon a corticosteroizilor sanguini și urinari; lipsa de creștere a cortizolemiei la hipoglicemie insulinică adecvată.

Pentru precizarea cauzei sînt necesare:

— *Dozarea ACTH-ului plasmatic* (vezi pg. 14 „HIPOFIZA"): prezent sau crescut în boala Cushing prin dereglare hipotalamo-hipofizară și în sindromul ACTH ectopic; absent în tumorile suprarenale. După suprarenalectomie pentru boală Cushing sînt necesare dozări repetate ale ACTH-ului deoarece valori de 500 pg/ml sau mai mari sugerează posibilitatea apariției unui sindrom Nelson-Thorn. De asemenea, după îndepărtarea unei tumori suprarenale, apariția unor valori detectabile de ACTH sugerează normalizarea funcției hipofizare. După iradiere hipofizară, reducerea ACTH confirmă eficiența terapiei.

— *Testul la metopiron*: răspuns excesiv în prima situație, absent sau neadecvat în tumorile suprarenale sau sindromul ACTH ectopic;

— *Supresia cu doză mare de dexametazon* (8 mg/zi) posibilă în boala Cushing și imposibilă în tumorile suprarenale sau sindromul ACTH ectopic.

Indirect, excesul cortizolic poate fi apreciat prin determinarea electroliților, a hemogramei și prin explorări radiologice. Obișnuit se notează policitemie cu neutrofilie, limfo și euzinopenie. Sodiul plasmatic este la limita superioară a normalului. Hipokaliemia constantă este deosebit de marcată în sindromul ACTH ectopic și este însoțită de alcaloză extracelulară. Testul de toleranță la glucoză este adesea anormal.

Radiografiile osoase descoperă adesea osteoporoză. Radiografiile selare pot pune în evidență tumori hipofizare (vezi pg. 174). Radiografia toracică poate descoperi un cancer bronșic.

Pneumoretroperitoneul, arteriografia și flebografia suprarenală (vezi pg. 174), precum și determinările de cortizol prin prelevare directă din venele suprarenale (cateterism) permit a se aprecia dacă una sau ambele suprarenale sînt afectate. Urografia intravenoasă poate indica o deplasare a rinichiului sau o distorsiune a calicelor de către o tumoră suprarenală. Scintigrafia cu colesterol marcat (vezi pg. 175) este, de asemenea, utilă.

Diagnosticul diferențial va avea în vedere în mod deosebit obezitatea cu reacție hipercortizolică și sindromul ovarelor polikistice. În ambele cazuri ritmul circadian al cortizolului este normal. În obezitatea cu hipercortizolism, acesta este supresibil cu doză mică de dexametazon. În sindromul ovarelor polikistice bolnavele sînt adesea hirsute, obeze, au iregularități menstruale și sterilitate, Examenul pelvisului poate arăta ovare mărite. Pentru detalii, vezi sindromul ovarelor polikistice (pg. 269 „OVAR“)

Hiperaldosteronismul primar (Sindromul Conn)

— Tablou clinic. Diagnostic pozitiv

Sindromul descris de Conn în 1955 se caracterizează prin hipertensiune și hipokaliemie. Cîteva elemente clinice permit orientarea diagnosticului: polidipsie, poliurie, nicturie, astenie musculară, parestezii, paralizii periodice, tetanie latentă sau manifestă, hipertensiune, cefalee, cardiomegalie, retinopatie, lipsa edemelor. Diagnosticul se suspectează cînd la un pacient hipertensiv se descoperă o hipokaliemie (vezi fig. 24).

Pentru hipertensivii cu valori ale kaliemiei la limită se recomandă a se practica un test screening simplu, administrîndu-le 200 mEq de Na pe zi timp de o săptămînă iar în ultimele 3 zile dozîndu-le potasiul seric. La subiectul normal, încărcarea cu sodiu reduce secreția de aldosteron. La persoanele cu hiperaldosteronism primar, această reducere nu se produce. Cantități mari de sodiu prezentate tubului distal sînt schimbate cu potasiul sub influența aldosteronului, producînd o creștere a excreției urinare a potasiului. Rezultă o scădere a potasiului seric (27). Diagnosticul ferm de hiperaldosteronism primar este dat de demonstrarea secreției crescute de aldosteron asociat cu supresia activității renină plasmatică (15). Determinările de aldosteron (pg. 161, 166) pot fi făcute sub aport sodat obișnuit sau aport controlat de 120—150 mEq Na.

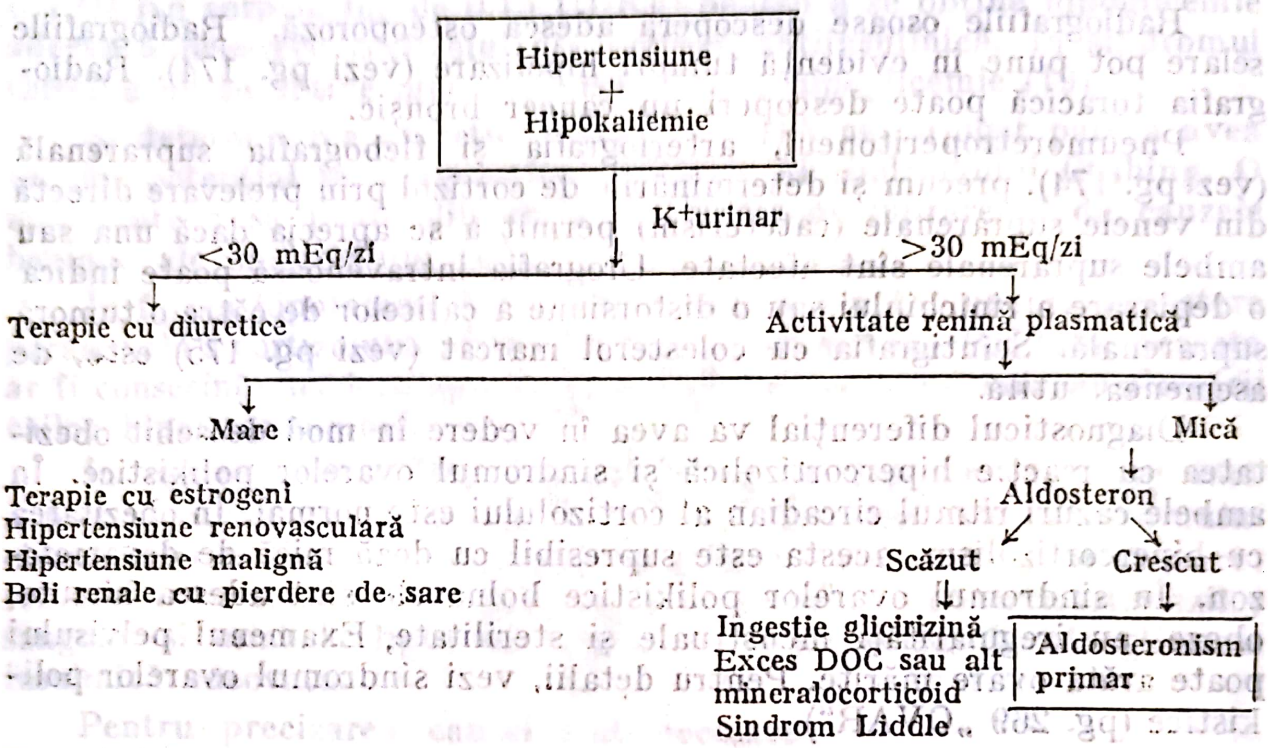


Fig. 24. Diagramă pentru explorarea unui bolnav hipertensiv cu hipokaliemie (*Kaplan — 1974*).

Cu o asemenea dietă, subiecții normali excretă mai puțin de 16 μg aldosteron iar cei cu hiperaldosteronism primar excretă peste 20 μg/zi. Pe lîngă excesul de aldosteron pacienții cu hiperaldosteronism primar au activitatea renină plasmatică (ARP) suprimată (vezi pg. 157). Valorile bazale ale ARP în poziție culcat pot fi normale dar nu cresc la stimuli fiziologici, cum ar fi poziția ridicată, restricția sodată, terapia cu diuretice. În caz de dubiu diagnostic, cînd valorile aldosteronului și ARP sînt echivoce, se va recurge la testul de supresie cu DOCA pentru a se diferenția un hiperaldosteronism primar de unul secundar (4). Se administrează i.m. 10 mg DOCA din 12 în 12 ore timp de 3 zile, pacientul rămînînd la un regim cu 120—150 mEq sodiu. Se dozează aldosteronul în ziua a 3-a. În hiperaldosteronismul primar valorile sale rămîn neschimbate față de cele ce preced testul; la bolnavii cu hiperaldosteronism secundar secreția de aldosteron scade cu cel puțin 50%. Testul la spironolactone este, de asemenea, folosit pentru diferențierea hiperaldosteronismului primar de cel secundar (79). Administrarea a 100 mg spironolactonă de 4 ori pe zi timp de 5 săptămîni face ca hipokaliemia și alcaloza să fie corectate atît în hiperaldosteronismul primar cît și în cel secundar, dar numai cei cu hiperaldosteronism primar devin normotensivi. Testul este în același timp un bun indiciu privind eficiența

terapiei. Normalizarea tensiunii sub spirolactone indică un răspuns similar post operator.

Odată stabilit diagnosticul de hiperaldosteronism primar, trebuie să se precizeze dacă afecțiunea este datorată unui adenom unilateral sau unei hiperplazii bilaterale a zonei glomerulare. De mare importanță diagnostică este determinarea aldosteronului plasmatic în venele suprarenale (56). Din păcate, cateterismul suprarenalelor este dificil din punct de vedere tehnic. Pneumoretroperitoneul, arteriografia și flebografia suprarenalelor pot fi uneori utile dar adenoamele mici pot scăpa acestor explorări. În plus, injectarea de substanță de contrast este grevată de riscul infarctului suprarenal. Prin flebografie suprarenală selectivă (16) s-ar putea localiza tumora în 80% din cazuri evidențiindu-se o deplasare a venelor care circumscriu tumora și uneori îi desenează net conturul. Scintigrafia suprarenală a fost propusă și pentru explorarea etiologiei hiperaldosteronismului (17, 23). Adenoamele sînt mai frecvent localizate la stînga și sînt rar bilaterale. Ferris și colab. (1970) au utilizat un computer pentru a analiza datele de la bolnavii cu hiperaldosteronism primar pentru a încerca să găsească diferențe între cei a căror cauză este un adenom și cei cu hiperplazie bilaterală a glomerularei. Analiza se bazează pe observația că toate modificările biochimice din hiperaldosteronismul primar (hipernatremia, hipokaliemia, alcaloza, hiporeninemia, creșterea aldosteronului plasmatic) sînt în general mai marcate la cei cu tumoră decît la cei cu hiperplazie. Folosind computerul, fiecărei modificări i se dă un punctaj, iar suma acestora permite de cele mai multe ori o clasare corectă a bolnavului.

Această diferențiere este extrem de importantă. La bolnavii cu hiperplazie bilaterală vindecarea este posibilă numai prin suprarenalectomie bilaterală sau se recurge la terapie cronică cu spirolactone atunci cînd se vrea a se evita o terapie de substituție cortizonică permanentă.

— Elemente indirecte, martore ale hiperaldosteronismului

Modificări sangvine :

Hipokaliemie : uneori este foarte marcată, de ordinul a 1 mEq/l. Obișnuit variază între 1,4—3,2 mEq/l. Electrocardiograma traduce indirect existența unei diminuări a K^+ plasmatic : undă U, aplatizarea undei T și chiar inversiunea undei T cu subdenivelarea segmentului ST.

Natremia : adesea la limita superioară a normalului și chiar peste această limită. Valorile variază între 137 și 160 mEq/l.

Alcaloza metabolică : creșterea pH-ului sangvin, care poate atinge 7—7,60 și a bicarbonaților cu valori între 24—54 mEq/l (medie 35). Frecvent se constată o hipocloremie.

Calcemia normală. Uneori hipomagneziemie.

Uneori hiperglicemie à jeun sau anomalii ale hiperglicemiei provocate per os, de alură diabetică, în raport cu o hipokaliemie.

Volumul sangvin este crescut datorită unei creșteri a volumului plasmatic (mai mare cu aproximativ 15%), în timp ce volumul globular rămîne normal.

Modificări urinare :

Hiperkaliurie absolută sau relativă, persistentă în ciuda prăbușirii kaliemiei.

Natriurie fie scăzută (diminuarea sau inversarea raportului Na/K urinar), fie normală (datorită fenomenului de „scăpare" renal).

Magneziul urinar este crescut uneori.

Urinele au densitate scăzută, cu izostenurie, nemodificate după proba de restricție hidrică. Urinele sînt alcaline sau neutre (pH peste 6), niciodată acide. Această reacție alcalină a urinelor, paradoxală, dată fiind alcaloza sangvină, este în raport cu existența unei amoniurii (NH_4^+) crescute.

Modificări în alte țesuturi :

Diminuarea raportului Na/K în lichidul sudoral, salivă și fecale (vezi pg. 174—173). Na este crescut, iar K scăzut în globulele roșii și biopsiile musculare. Na schimbabil este crescut iar K schimbabil diminuat în unele observații.

— **Diagnostic diferențial**

Hipercortizolismul (sd. Cushing) pretează la discuții din cauza hipokaliemiei și alcalozei. Testele specifice (vezi pg. 175) permit ușor diagnosticul.

„*Pseudohiperaldosteronismul*" descris în 1964 de Liddle comportă o hipertensiune cu alcaloză și kaliopenie. Secreția de aldosteron și excreția sa urinară sînt scăzute, fără creșterea decelabilă a precursorilor aldosteronului.

Alte hipermineralocorticisme. Producția excesivă de desoxicorticosteron de corticosteron sau compus „S", sînt susceptibile să reproducă un sindrom similar hiperaldosteronismului primar (83). La fel supradozarea terapeutică de DOCA determină o simptomatologie asemănătoare. În toate cazurile valorile aldosteronului plasmatic și urinar sînt scăzute.

Ingestia exagerată de glicirizină. Glicirizina și acidul gliciretinic au o acțiune renală identică DOC-ului. Se găsesc în reglisă, antesită, nuci de cocos. În ciuda tabloului clinic asemănător hiperaldosteronis-

mului, aldosteronul este diminuat, deși activitatea renină plasmatică este scăzută. În plus, simptomatologia dispare rapid la oprirea intoxicației.

Hipertensiunea arterială tratată cu diuretice. Este cauza cea mai frecventă de eroare cu atît mai mult cu cît administrarea de salidiuretice poate antrena o creștere a ARP cu sau fără creșterea concomitentă a aldosteronului (83).

Hiperaldosteronismele secundare. Hiperaldosteronismele secundare relative din sindroamele edemoatoase (insuficiență cardiacă, ciroză, insuficiență renală) pun puține probleme diagnostice. Probleme pun însă hiperaldosteronismele secundare absolute, prin stimularea sistemului renină-angiotensină.

Hiperaldosteronismele secundare cu hipertensiune arterială. În principiu, unele nuanțe biologice, cum ar fi creșterea activității reninei plasmatice, permit diferențierea. În practică însă, problemele sînt departe de a fi așa de simple.

— *HTA de origine renovasculară.* De regulă se găsesc semne de hiperactivitate a sistemului renină-angiotensină și o hipersecreție secundară de aldosteron. Se întîlnesc însă și situații cu ARP scăzută și hiperaldosteronism, coexistînd cu o stenoză strînsă a arterei renale (33).

— *HTA malignă.* ARP și aldosteronul sînt crescute. Excreția renală a aldosteronului este în acest caz un reflect infidel al secreției din cauza atingerii renale.

— *Nefropatii difuze.* Unele glomerulonefrite cronice, în stadiu de insuficiență renală cronică, sau unele nefropatii interstițiale cronice cîștigate, sau tubulopatii congenitale (sindrom Toni-Debré-Fanconi, acidozele Albright) pot antrena un hiperaldosteronism secundar. HTA legată de atingerea renală poate face în acest caz să se discute sindromul Conn. Totuși, hiponatremia, hipovolemia, creșterea ARP și acidoza se opun tabloului obișnuit al hiperaldosteronismului primar.

Hiperaldosteronismele secundare cu tensiune arterială normală sau scăzută:

— *Sindromul Bartter.* TA este normală. Subiecții au ARP crescută, kaliopenie, hiperaldosteronism. Anatomo-patologic se constată o hipertrofie a aparatului juxtaglomerular.

— *Hipovolemiile plasmatice.* Deplețiile sodate (indiferent de mecanism), sîngerările, hipoalbuminemiile, hipovolemia prin diminuarea volumului sangvin circulant eficace din unele insuficiențe cardiace, provoacă o creștere a ARP și hiperaldosteronism.

Insuficiența suprarenală — Boala Addison

— **Simptomatologie**

Cauzele principale ale bolii sînt reprezentate de suprarenalita autoimună și tuberculoza suprarenală. Alte etiologii : histoplasmoza, blastomicoza, coccidomicoza, criptococoza, amiloidoza, suprarenalectomia bilaterală pentru boala Cushing. Tabloul clinic al insuficienței suprarenale cronice este suficient de caracteristic. Bolnavii prezintă astenie, adinamie, pierdere în greutate, anorexie, grețuri, amețeli, melanodermie. Se mai notează simptome de tip hipoglicemic, diaree, căderea părului corporal, instabilitate emoțională, dorință de a mînca sare. Deficitul de cortizol este responsabil de majoritatea acestor tulburări. Hiperpigmentarea este generalizată, particular evidentă la nivelul articulațiilor degetelor, coatelor, pliurilor de flexie palmară, zonei de frecare cu centura, pericicatricial. La aproximativ 20% dintre cazuri se notează zone de vitiligo. Bolnavii sînt hipotensivi. Anomaliile paraclinice cele mai frecvente sînt anemia, euzinofilia, hiponatremia cu hiperkaliemie, acidoză hipercloremică, hipercalcemie, hipoglicemie. Cordul este mic, „în picătură".

— **Diagnostic**

Diagnosticul are ca scop demonstrarea secreției insuficiente de hormoni suprarenali, în particular a cortizolului și eventual stabilirea etiologiei bolii.

— *Probe directe. Explorări hormonale*

Explorările hormonale evidențiază valori scăzute ale 17 CS, 17 OH și steroizilor 17-ketogenici urinari, ale cortizolemiei și ritmului de secreție cortizolică. Valorile bazale ale cortizolului plasmatic sînt atît de mici încît variațiile sale diurne nu mai sînt evidente. Diagnosticul sigur de boală Addison se face prin dovedirea lipsei de răspuns a suprarenalei la ACTH-ul exogen (vezi pg. 167). Pacienții cu boală Addison nu răspund la stimularea corticotropă. Pacienții cu hipopituitarism sau cei ce primesc în mod cronic terapie cortizonică au un răspuns slab la o singură injecție de ACTH. Este atunci necesară stimularea prelungită. Se determină fie variațiile cortizolemiei, fie ale 17 OH urinari. Este permis a trata pacienții suspecți de boală Addison cu dexametazon (superprednol) 0,5 mg de 2 ori pe zi sau prednisolon 5 mg de 2 ori pe zi,

pentru a preveni o reacție de hipersensibilitate la ACTH. Utilizarea preparatelor ACTH sintetice a redus incidența acestor complicații.

— *Probe indirecte ale afecțiunii*

Anemia, de obicei puțin severă, este normocromă normocitară, valorile hemoglobinei oscilează între 60—75%. Numărul total al leucocitelor este la limita inferioară a normalului, între 3 000—4 000. Se notează o limfocitoză relativă, obișnuit peste 35%. Euzinofilele sînt crescute situîndu-se între 100 și 1 000/mm³, cu o medie de 300/mm³ (adică 8—10% din numărul total de leucocite). Anomaliile menționate pot fi mascate de hemoconcentrație, în special în timpul crizei addisoniene. Din acest motiv examenul va fi repetat după rehidratare. Infecțiile nu determină o creștere adecvată a leucocitelor și induc limfopenie. VSH este adesea crescută chiar în absența infecției. Electroforeza relevă o creștere a globulinelor, în special gamma. Hipercalcemia, notată uneori, este în general medie (69). Uneori este notabilă și se însoțește de hipercalciurie, sete, poliurie, hipostenurie, valori normale sau crescute ale fosfaților. Absorbția intestinală și mobilizarea osoasă a calciului sînt crescute. Excreția intestinală a calciului este scăzută. Sindromul hipercalcemic dispare după terapia cortizonică.

Deficitul de cortizol poate fi demonstrat indirect prin insuficiența de excreție a unei încărcări cu apă (vezi pg. 173), deși mecanismul prin care cortizolul influențează excreția renală a apei nu este bine cunoscut. Administrarea de cortizol sau de orice alt glucocorticoid poate normaliza diureza. Deficitul cortizolic poate, de asemenea, determina unele modificări electrocardiografice, cu scăderea amplitudinei undei T și uneori alungirea intervalelor PR și QT și complexe microvoltate. Aceste anomalii dispar îndată după administrarea de cortizol. Testul de numărare a euzinofilelor înainte și după ACTH mai are doar interes istoric. În plus este neinterpretabil în cazul cînd s-au administrat concomitent și glucocorticoizi sintetici (superprednol, prednison). Deficitul aldosteronic este arătat de anomaliile electroliților și ureei plasmatice. Sodiul plasmatic este redus, dar scade rar sub 120 mEq/l. Hiponatremia este datorată atît pierderii renale secundare deficitului de aldosteron cît și retenției de apă, nivelul ADH fiind crescut prin reducerea volumului plasmatic. Potasiul plasmatic este crescut din cauza deficitului aldosteronic. Valori sub 130 mEq/l pentru sodiu și peste 5 mEq/l pentru potasiu sînt sugestive pentru insuficiența suprarenală. Raportul Na/K (normal 32) poate fi alterat chiar cînd valorile lor absolute sînt încă în limite normale. O valoare sub 30 (ambii electroliți măsurați în mEq/l) este sugestivă pentru insuficiență suprarenală. Valorile ureei sangvine pot crește din cauza hipotensiunii și scăderii filtrării glomerulare. La unii

pacienți tratați numai cu cortizol, ureea sangvină rămîne crescută pînă la administrarea și a mineralocorticoizilor. Creșterea excreției de Na în urină și salivă (vezi pg. 173) este uneori indiciu mai sigur de insuficiență suprarenală decît o valoare scăzută plasmatică. De notat, totuși, dependența excreției urinare a Na de aportul alimentar. Estimarea raportului Na/K în salivă sau lichidul sudoral (vezi pg. 174) aduce informații prețioase chiar cînd nu se cunoaște dieta bolnavului. Uneori, totuși, se notează o perfectă integritate a funcției glomerulare suprarenale (77) în cursul bolii Addison.

— *Diagnosticul etiologic*

Pentru demonstrarea etiologiei afecțiunii se recurge la date anamnestice, examene radiologice, determinarea anticorpilor antisuprarenali, test la stress cu cercetarea adrenalinei. O radiografie simplă abdominală poate arăta calcificări suprarenale date de tuberculoză. Acestea nu sînt însă constante în suprarenalitele bacilare (25—30%). Reacțiile cutanate tuberculinice sînt pozitive, uneori intense, dar nu constituie un argument formal. Cercetarea de antecedente bacilare este uneori confirmată prin existența unui complex de primoinfecție calcificat pe radiografia toracică. Accelerarea VSH, peste ceea ce lasă să se presupună anemia, trebuie să facă să se cerceteze un focar bacilar încă evolutiv (în special pulmon și rinichi). Natura tuberculoasă a bolii Addison este astfel afirmată prin înmănuncherea mai multor argumente indirecte. Demonstrarea prezenței anticorpilor antisuprarenali distinge boala Addison de origine autoimună de celelalte etiologii. Uneori coexistă alte deficite endocrine cu auto-anticorpi. La stress (de exemplu hipoglicemie) subiecții normali și cei cu suprarenalită autoimună prezintă o creștere a adrenalinei plasmatice și urinare. Această creștere este foarte redusă sau chiar absentă la cei cu leziuni destructive care interesează și medulosuprarenala. Mornex și colab. (1969, 1971) recomandă o doză redusă de insulină (1,7 UI insulină ordinară/m² de suprafață corporală). Debitul adrenalinuric la normal crește cu 20,2 ng/m² de suprafață corporală. Tuberculoza poate fi afirmată la subiectul care a depășit 20 de ani și posedă antecedente tuberculoase, reacțiile cutanate tuberculinice sînt intens pozitive, cu sau fără alte localizări bacilare, radiografia relevă calcificări suprarenale, secreția medulosuprarenală este nulă sub stimulare, cercetarea de anticorpi este infructuoasă sau prezența lor nu depășește diluția de 1/4. Suprarenalita autoimună se poate afirma cînd bolnavul are sub 20 de ani, reacțiile cutanate tuberculinice sînt negative, anticorpii antisuprarenalieni sînt detectați în sînge la un titru mai mare de 1/8, radiografia regiunii lombare este normală, secreția adrenalinică este stimulabilă. Uneori, insuficiența suprarenală

Scanned with OKEN Scanner

cronică apare într-un context evident : toxic (maranil), infecțios (sifilis), parazitar (coccidiomicoza, blastomicoza, histoplasmoza), degenerativ (hemocromatoza, amiloză), tumoral (metastaze de la un cancer visceral), chirurgical (suprarenalectomie bilaterală), traumatic (prin acțiune directă sau prin leziune medulară), hemoragic (tratament anticoagulant), enzimatică (vezi sindromul adreno-genital).

— *Diagnosticul diferențial*

Diagnosticul diferențial se face cu afecțiuni în care se notează hiperpigmentare. Generalizată sau localizată, aceasta se întîlnește în sindromul Peutz-Jeghers, ileitele regionale, colitele ulcerative, ciroza hepatică, melanosarcomul, acanthosis nigricans, neurofibromatoza, displazia fibroasă poliostotică, hemocromatoză. Multe boli cronice, în special cele maligne, se asociază cu o creștere generală a pigmentării. Sindroamele de malabsorbție, infecțiile cronice, în special tuberculoza, toate afecțiunile maligne, inclusiv reticuloza, leucemia, intră în această categorie. 17 CS și 17 OH pot fi normali sau scăzuți în majoritatea acestor afecțiuni asociate cu malnutriție dar valorile cortizolului plasmatic sînt normale iar răspunsul la ACTH pozitiv. Hiperpigmentarea se întîlnește și în alte boli endocrine cum ar fi tireotoxicoza, sindromul Cushing, sindromul Nelson. Tabloul clinic general, circumstanțele apariției și evoluției bolii permit însă diagnosticul.

— **Diagnosticul insuficienței suprarenale acute**

Cînd această stare este suspectată se recoltează sînge pentru determinarea cortizolului. Vom avea în mod secundar o probă mai directă și mai științifică a diagnosticului. Sînt, de asemenea, utile mai ales în condiții de dotare ce nu permit o dozare a cortizolemiei, cercetarea unei hipoglicemii, adesea marcată, a unei hiponatremii severe, a unei hipocloremii, a unei hiperkaliemii ce poate depăși uneori cifrele de 6—7 mEq/l. Hematocritul și protidemia pot evidenția o hemoconcentrație. O creștere marcată a numărului absolut de eusinofile, peste 500/mm³ este un alt argument de valoare.

O electrocardiogramă practicată în urgență va evidenția o alungire a Q.R.S., un T amplu, ascuțit, simetric.

Se administrează imediat 100 mg hemisuccinat de hidrocortizon i.v. Ameliorarea stării clinice se produce în interval de 5—10 minute și reprezintă o confirmare a diagnosticului. Diagnosticul este ușor cînd este vorba de un puseu acut de insuficiență suprarenală cronică. Diagnosticul devine delicat cînd decompensarea este semnul de debut revelator a unei insuficiențe suprarenale cronice necunoscute, sau cînd este vorba, într-adevăr, de o insuficiență suprarenală instalată brutal. Mai

Scanned with OKEN Scanner

tîrziu, dacă este nevoie, se vor relua explorările după modalităţile deja descrise pentru a pune o etichetă etiologică acestei insuficienţe suprarenale (47).

Sindromul adrenogenital

Există mai multe tipuri etio-patogenice de sindrom adrenogenital. Comună tuturor este hiperproducţia steroizilor androgeni corticosuprarenali. Se diferenţiază 3 forme clinice principale: sindromul adrenogenital ereditar datorat unei hiperplazii corticosuprarenale congenitale (deficit de 21-hidroxilază cu sau fără pierdere de sare, de 11-beta-hidroxilază şi de 3 beta-hidrogenază); sindromul adrenogenital cu hiperplazie corticosuprarenală cîştigată şi sindromul adrenogenital secundar unei tumori corticosuprarenale. Simptomatologia dată de hiperproducţia de steroizi androgenici este mult mai izbitoare la femeie decît la bărbat. La femeie se asistă la evoluţia unui sindrom de virilizare. La bărbat nu există un sindrom caracteristic.

1. Sindromul adrenogenital congenital

Deficitele enzimatice determină o diminuare a secreţiei cortizolice şi o acumulare a produşilor de metabolism intermediar. În funcţie de tipul, nivelul şi activitatea biologică a acestor produşi de metabolism intermediar apar manifestări clinice ca virilizarea, hipertensiune, pierdere de sare, crize addisoniene (datorate scăderii cortizolului), scăderea rezistenţei fizice, hipoglicemie. Deoarece cortizolul este scăzut se asistă la o creştere a valorilor ACTH-ului. Determinările radioimunologice (vezi pg. 156) arată valori crescute de ACTH în toate formele de hiperplazie congenitală a cortexului suprarenal. Anomaliile steroidiene asociate cu hiperplazie corticosuprarenală au două caracteristici comune: sînt accentuate prin administrare de ACTH şi se normalizează prin glucocorticoizi care inhibă ACTH-ul. În ultimul timp s-a dovedit şi efectul supresiv faţă de ACTH a cyproteronacetatului, steroid antiandrogenic şi inhibitor gonadotrop (28, 29). Deficitul de 21-hidroxilază se caracterizează prin apariţia sindromului de virilizare şi uneori — cînd deficitul enzimatic este marcat — se însoţeşte de pierderi de sare. Defectul de 11-beta-hidroxilază asociază sindromul de pierdere de sare cu hipertensiune. Virilizarea este mai puţin marcată în defectul de 3-beta-dehidrogenază şi se însoţeşte cu sindromul de pierdere de sare.

Pentru precizarea tipului de sindrom este necesar studiul a 3 grupuri de steroizi: androgenii, derivaţii pregnan (şi pregnen), cortizolul

Scanned with OKEN Scanner

și metaboliții săi. Estimarea de grup dată de 17 CS totali nu este suficientă pentru diferențiere. Se pot analiza 17 CS individuali prin fracționare (vezi pg. 166), în special cînd se pune problema diferențierii defectului de 21-hidroxilază de cel de 11-beta-hidroxilază. Cercetarea testosteronului în plasmă sau urină este de asemenea importantă (vezi pg. 162). Dintre derivații pregnan, pregnantriolul și în special pregnantriolonul sînt importante. La subiectul normal, în urină nu se găsește pregnantriolon ci numai foarte mici cantități de pregnantriol. Valori crescute în urină au semnificație patognomonică. Derivații pregnen, cum ar fi delta-5-pregnendiolul, delta-5-pregnentriolul și delta-5-16-alfa-hidroxipregnenolonul (la copii) sînt, de asemenea, importanți, dar mult mai greu de identificat. Cercetarea tetrahidro-S și a tetrahidro-DOC, precursori ai cortisolului și corticosteronului este, de asemenea, importantă.

— *Deficitul de 21-hidroxilază*

Există cazuri cu și fără pierdere de sare, în funcție de gradul defectului enzimatic. Hiperproducția de androgeni determină anomalii ale organelor genitale externe la fete. Aspectul este de pseudohermafroditism dacă defectul se manifestă din perioada fetală. Organele genitale interne sînt totdeauna feminine. La sexul masculin organele genitale sînt normale. Creșterea în înălțime și maturație osoasă sînt accelerate (vezi vîrsta osoasă, pg. 281). Apare o pseudopubertate precoce hetero- sau izo-sexuală, în funcție de sexul genetic al subiectului. Valorile 17 CS cresc stadial, de la 2—3 mg/24 h la copilul mic pînă la 40—50 mg, sau mai mult spre vîrsta de 15 ani. Fracționarea 17 CS arată valori mai crescute ale androsteronului și etiocolanolonului. Se secretă valori mari de derivați 11-hidroxi și 11-keto-17 cetosteroizi. Excreția de DHA este crescută dar în grad mai mic. Testosteronul plasmatic și urinar este crescut. Sînt, de asemenea, crescute valorile estrogenilor (estronă și estradiol).

Deși simptomele clinice sînt datorate în special androgenilor, se remarcă valori impresionante ale progesteronului și 17-OH-progesteronului și catabolîților lor (steroizii din fața blocului enzimatic). Pregnantriolul, care în mod normal este de 3 mg/24 h, poate atinge valori de 100 ori mai mari. Și alți steroizi sînt crescuți : Δ_5-pregnendiol, Δ_5 pregnentriol, 16-alfa-OH-pregnenolon. Cortizolul plasmatic este redus, dar metoda de dozare fluorometrică poate da valori normale sau crescute, dozîndu-se concomitent 11-OH-androstendionul și 21-desoxicortizolul.

Secreția de aldosteron este normală sau chiar crescută la pacienții cu defect de 21-hidroxilază fără pierdere de sare. Modificările steroi-

Scanned with OKEN Scanner

diene menţionate nu sînt regăsite uneori decît după stimulare cu ACTH. La bărbaţii netrataţi se notează uneori azoospermie. Biopsia testiculară relevă tubi imaturi şi o reducere sau absenţă a celulelor Leydig. Frotiurile citohormonale la femeile netratate nu arată semne de impregnare estrogenă. După pubertate, ciclurile menstruale sînt neregulate, se poate constata amenoree sau oligomenoree, manifestări ce pot persista la tratamentul cu glucocorticoizi naturali şi care dispar la administrarea de glucocorticoizi cu acţiune prelungită (superprednol de exemplu) (72).

TABELUL V

Principalele modificări ale steroidogramei în defectul de 21-hidroxilază

	Sînge	Urină
Crescuţi	Androsteron DHA Androstendion Testosteron 17 OH-progesteron	17 CS totali DHA — sulfat Androsteron Etiocolanolon Testosteron glucuronid Pregnantriol Pregnantriolon Estrogeni : estrona, estradiol, estriol
Scăzuţi	17-hidroxicorticosteroizi Cortizol Corticosteron Cortexolon (S)	17-OH totali Tetrahidrocortizol (THF) Tetrahidrocorticosteron (THB) Tetrahidrocortizon (THE) Tetrahidrocortexolon (THS)

— Deficitul de 21-hidroxilază cu pierdere de sare

Semnele pierderii de sare apar din primele zile sau săptămîni de viaţă : anorexie, letargie, creştere în greutate inadecvată, vărsături, diaree. Pot surveni crize cu pierdere acută în greutate, deshidratare severă, şoc. Concomitent apar şi celelalte simptome ce caracterizează deficitul de 21-hidroxilază (vezi pg. 189).

Clasic, se ştia că valorile aldosteronului sînt scăzute (5). Recent, Horner şi colab. (1979) (38) constată că bolnavii cu acest sindrom pot produce cantităţi mari de aldosteron, dar că efectele acestuia sînt antagonizate de valorile mari ale unor precursori cum ar fi 17-hidroxiprogesteronul. Activitatea renină plasmatică (ARP) este crescută (20, 30, 40). Sistemul renină-angiotensină stimulează toate zonele corte-

Scanned with OKEN Scanner

xului suprarenal, explicînd o parte din dezordinile hormonale constatate în cursul acestei forme clinice de hiperplazie corticosuprarenală congenitală, inclusiv excesul de 17-hidroxiprogesteron (38). Tulburările electrolitice sînt similare celor din boala Addison. Tulburările sînt agravate de ACTH și ameliorate de glucocorticoizi. Proba terapeutică — terapia cu gluco și mineralo-corticoizi — este pozitivă. Mineralocorticoizii sînt necesari bunei echilibrări, dar chiar fără mineralocorticoizi pacienții pot fi echilibrați, în acest caz volemia fiind factorul reglator al balanței sodice și acido-bazice (65).

— *Deficitul de 11-hidroxilază.*

Semnele datorate excesului de androgeni se asociază cu o creștere a tensiunii arteriale. Ca și în defectul de 21-hidroxilază, androgenii sînt crescuți dar cu valori ceva mai moderate. 11-hidroxi-17 cetosteroizii sînt diminuați sau absenți. Excreția de pregnantriol este, de asemenea, crescută. Pregnanetriolonul este absent sau prezent numai în mici cantități. Crește excreția metaboliților tetrahidro S și tetrahidro-DOC. Concentrația 17-hidroxicorticoizilor plasmatici și ale 17 hidroxicorticoizilor urinari este mult crescută, reflectînd situația din fața blocului enzimatic. Cortizolul ca și aldosteronul sînt scăzuți. ARP este, de asemenea, scăzută.

Tulburările sînt accentuate prin stimulare corticotropă și ameliorate prin inhibiție cu glucocorticoizi. Metapironul reprezintă un model de blocare a 11-beta-hidroxilazei (vezi p. 169).

— *Deficitul de 3-beta-hidroxisteroid dehidrogenază.*

Sindromul de vizilizare poate lipsi sau este de intensitate medie întrucît DHA este singurul androgen produs în exces. Pregnanetriolul este absent sau, cînd defectul enzimatic este parțial, redus ori normal. Pregnanetriolonul, testosteronul și tetrahidro-S sînt absenți. Subiecții de sex masculin au o masculinizare incompletă a organelor genitale (diverse grade de hipospadias sau organe genitale de tip feminin). La sexul feminin organele genitale sînt normale sau virilizarea este slabă. Concomitent există un sindrom sever de pierdere de sare. În urină nu se găsesc deloc metaboliți cortizolici. Trilostanul (4 alfa, 5 epoxy-17 beta-hidroxi-3 oxo-5 alfa-androstan-2 alfa carbonitril) reprezintă un model de blocare a 3 beta-hidroxisteroid dehidrogenazei (44).

Concluzii privind diagnosticul și diagnosticul diferențial al sindromului adreno-genital congenital; controlul eficienței terapeutice.

Diagnosticul se bazează pe anamneza personală și familială, modificările clinice tipice și tabloul caracteristic al steroidogramei. Se întîlnesc adesea în aceeași familie surori cu organe genitale intersexuate sau frați cu maturare precoce.

Scanned with OKEN Scanner

Steroidograma este specifică fiecărui tip de deficit enzimatic. Excreția steroidiană poate fi normalizată prin administrare de glucocorticoizi și agravată prin stimularea cu ACTH. În sindromul adreno-genital tumoral (vezi mai jos) valorile crescute ale 17 CS nu sînt influențate de glucocorticoizi (vezi testul de dexametazon, pg. 171). Alte tipuri de intersexualități pot fi excluse prin determinarea cromatinei X și a cariotipului. Cînd se suspectează un sindrom adreno-genital congenital diagnosticul poate fi făcut în utero (12). Excreția de estriol este crescută în urina femeii gravide din săptămîna 20 de sarcină în caz de deficit de 21-hidroxilază la făt.

Defectul de 21-hidroxilază cu pierdere de sare trebuie diferențiat la un nou-născut de stenoza pilorică. Examenul radiologic și tabloul electrolitic permit orientarea diagnostică. În stenoza pilorică valorile K și Na sèric sînt reduse. În defectul de 21-hidroxilază se întîlnește hiponatremie și hiperkaliemie. Pe parcursul perioadei de creștere eficiența terapeutică în toate formele de hiperplazie corticosuprarenală congenitală este asigurată de determinarea delta-4-androstendionului (46). Stabilirea prognosticului de creștere (vezi „vîrsta osoasă") este dificilă dar posibilă. Un tratament corect permite o creștere în înălțime comparabilă cu cea a subiecților normali (42).

2. Sindromul adrenogenital cîștigat în timpul copilăriei

Se consideră că hiperplazia corticosuprarenală poate fi latentă, fără a da tulburări la început și devine aparentă mai tîrziu, în cursul copilăriei ca un sindrom adreno-genital cîștigat (53). Se pare însă că deficitul de 21-hidroxilază din forma cîștigată a bolii nu reprezintă aceeași tulburare genetică ca forma congenitală (63). De obicei însă, sindromul adreno-genital cîștigat este datorat unei tumori corticosuprarenale, extrem de rare, dealtfel, în timpul copilăriei (37, 41). S-au notat și observații cînd un adenom corticosuprarenal virilizant prezintă profilul hormonal al unui deficit de 21-hidroxilază (48). Simptomele androgenice sînt similare celor întîlnite în defectele de 11 și 21-hidroxilază. În cazul tumorilor se asociază adesea un sindrom Cushing. Determinarea derivaților pregnan și fracționarea 17-cetosteroizilor permit diferențierea. În cazul tumorilor, pregnantriolul nu-i crescut iar pregnanetriolonul nu se găsește în urină. Marea parte a 17 CS excretați sînt reprezentați de DHA. Testele la ACTH și dexametazon permit demonstrarea autonomiei tumorii. Localizarea tumorii se poate face prin aortografie, renografie, pielografie, pneumoretroperitoneu cu tomografii (pg. 174).

Scanned with OKEN Scanner

3. Sindromul adrenogenital cîştigat la adult

Se întîlneşte îndeosebi la femei şi este datorat unei hiperplazii dobîndite sau unei tumori corticosuprarenale. Sînt întîlnite grade diverse de virilizare. Se asociază de obicei, în formele tipice, un hirsutism, o hipertrofie clitoridiană şi o amenoree. Au fost raportate însă şi cazuri fără perturbare a ciclului menstrual (36). Valorile 17 CS urinari sînt, crescute, DHA-ul fiind principalul steroid urinar. Testosteronul plasmatic şi urinar este de asemenea crescut. Excreţia de pregnanetriol este normală. Pregnanetriolonul nu poate fi detectat în urină. În cazuri de tumoră se notează o absenţă de răspuns la dexametazon sau chiar un răspuns paradoxal (84).

Diagnosticul diferenţial se face cu diferite forme de hirsutism, tumorile ovariene (vezi pg. 271 „OVAR") şi sindromul Stein-Leventhal (vezi pg. 269 „OVAR"). În tumorile ovariene, valorile testosteronului sînt crescute dar excreţia de 17 CS este normală sau numai uşor crescută. Explorările radiologice (pneumoretroperitoneu, arteriografie, flebografie, urografie cu tomografii etc.) sau laparoscopia (laparatomie uneori) permit confirmarea diagnosticului.

Unele cazuri de sindrom adreno-genital la adult nu sînt dobîndite, ci reprezintă forme moderate de deficit de 21 sau 11 hidroxilază. Steroidograma este caracteristică în aceste cazuri (vezi pg. 189 şi 191).

4. Sindromul de feminizare suprarenală

Cauza cea mai frecventă a acestui sindrom o reprezintă tumorile corticosuprarenale, benigne sau maligne, feminizante la bărbaţi (24). Adesea este vorba de carcinoame. S-a citat asocierea cu un hiperaldosteronism primar (11).

Clinic, se notează ginecomastie, atrofie testiculară, scăderea libidoului, obezitate, modificări femininoide ale pilozităţii. Tumorile sînt frecvent palpabile şi dureroase. Valorile estrogenilor urinari sînt crescute. Dexametazonul nu reduce estrogenuria. Spectrul celorlalţi steroizi este variabil.

Demonstrarea radiologică a tumorii este de mare importanţă.

BIBLIOGRAFIE

1. Barret F., Balage M., Chaussain J. L., Job J. C. : *Ann. Pédiat.*, 1975, 22, 17.
2. Beierwaltes W. H., Lieberman L. M., Ansari A. N., Nishiyama H. : *JAMA*, 1971, 216, 275.

Scanned with OKEN Scanner

3. Beirne J., Jubiz W. : *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1978, 47, 713.
4. Biglieri E. G., Slaton P. E. Jr., Kronfield S. N. : *JAMA*, 1967, 201, 510.
5. Bongiovani A. M., Eberlein W. R., Goldman A. S., New M. : *Recent. Prog. Horm. Res.*, 1967, 23, 375.
6. Boucher R., Veyrat R., Champlain J., Genest J. : *Canad. med. Ass. J.*, 1964, 90, 194.
7. Boyar M. R., Wtkin M., Carruth A., Ramsey J. : *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1979, 48, 760.
8. Bricaire H., Leprat J., Luton J. P. : *Presse Med.*, 1968, 76, 2157.
9. Brown J. J., Davies D. L., Lever A. F., Robertson J. I. S., Tree M. : *Biochem. J.*, 1964, 93, 594.
10. Caro J. F., Meikle W. A., Check J. H., Cohen S. N. : *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1978, 47, 667.
11. Cathelinau G., Poizat R. : *Ann. Endocr.* (Paris), 1976, 37, 59.
12. Cathro D. M. : *The adrenal cortex and medulla.* In : Hubble D. (ed), Paediatric endocrinology, pg. 187, Oxford and Edimburg, Blackwell Sci. Publ., 1969.
13. Catt K. J., Cain M. D., Menard J. : *Radioimmunoassay studies on the Renin-Angiotensin System in Human Hypertension and during Estrogen Treatment.* „Hypertension", 1972, ed. by Genest and Koiwe, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1972.
14. Cenac A., London A., Menard J., Corvol P. : *Ann. Endocr.* (Paris), 1975, 36, 153.
15. Conn J. W., Cohen E. L., Rovner D. R. : *JAMA*, 1964, 190, 213.
16. Conn J. W., Rovner D. P., Cohen E. L., Bookstein J. J., Cerny J. C., Lucas C. P. : *Arch. Int. Med.*, 1969, 123, 113.
17. Conn J. W., Morita R., Cohen E. L. : *Arch. Int. Med.*, 1972, 129, 417.
18. Debey L., Felber J. P. : *Méd. et Hyg.*, 1979, 37, 509.
19. Demura R. : *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1972, 34, 852.
20. Dillon M. J. : *Arch. Dis. Child.*, 1975, 50, 330.
21. Edmonds C. J., Richards P. : *Lancet*, 1970, II, 624.
22. Ferris J. B., Brown J. J., Fraser R., Kay A. W., Neville A. M., Robertson J. I. S., Symington T., Lever A. F., D'Muircheartingh I. G. : Lancet, 1970, II, 995.
23. Fromantin M., Gautier D., :Pailler J. L., Rignault D. : *Ann. Endocr.* (Paris), 1977, 38, 159.
24. Gabrilove J. L., Sharma D. C., Wotiz H. H., Dorfman R. I. : *Medicine* (Baltimore), 1965, 44, 37.
25. Gabrilove J. L., Nicholis G. L., Sovhal A. R. : J. Urol., 1974, 112, 95.
26. Gandy H. M., Moody C. B., Peterson R. E. : *Excerpta Med. Internat. Congr. Series*, 1965, 112, 223.
27. George J. M., Wright L., Bell N. H. : *Am. J. Med.*, 1970, 48, 343.
28. Girard J., Bauman J. B. : *Pediatr. Res.*, 1975, 9, 669.
29. Girard J., Bauman J. B., Bühler U., Zuppinger K., Haas H. G., Staub J. J., Wyss H. I. : *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1978, 47, 581.

Scanned with OKEN Scanner

MEDULOSUPRARENALA

Generalități. Hormonogeneză

Medulosuprarenala, derivată din ectodermul crestei neurale, secretă adrenalină și noradrenalină, catecolaminele majore cu rol important în funcția sistemului nervos și a aparatului cardiovascular. Acestea sînt, de asemenea, sintetizate în celulele cromafine extraadrenale, sistemul nervos central și terminațiile nervilor simpatici. Calea biosintetică începe de la tirozină. Hidroxilarea acesteia duce la dihidroxifenilalanină (DOPA). DOPA nu este activă; este convertită în dihidroxifeniletilamină (dopamină) prin decarboxilare. La rîndul ei, dopamina este convertită în noradrenalină prin dopamina-beta-oxidază. Noradrenalina este transformată în adrenalină cu ajutorul feniletanolaminei-N-metiltransferazei. Această enzimă este găsită aproape în exclusivitate în medulosuprarenală, sursa primară de sinteză a adrenalinei.

Adrenalina și noradrenalina sînt concentrate, stocate și protejate sub formă de mici granule în celulele cromafine și terminațiile nervoase simpatice. De aici sînt eliberate continuu în circulație mici cantități de catecolamine. Stimulările adrenergice cresc mult această eliberare. Stimulii fiziologici ai eliberării includ stress-ul, exercițiul, insulina, hipotensiunea. Inactivarea catecolaminelor este controlată de două enzime: catecol-O-metiltransferaza (COMT) și monoaminoxidaza (MAO). În urma acțiunii COMT rezultă metanefrina și normetanefrina. Măsurarea acestor produși în urină dă indicații privind producția de catecolamine totale. MAO dezaminează adrenalina și noradrenalina ducînd la formarea acidului dihidroximandelic.

Metabolitul comun, rezultat în urma acțiunii combinate a COMT și MAO, este acidul vanil mandelic (AVM).

Deși excreția de AVM nu reflectă activitatea fiziologică a catecolaminelor, dă o bună imagine asupra nivelului catecolaminelor totale. Determinarea sa are o certă valoare clinică. În urină se elimină, ca atare,

Scanned with OKEN Scanner

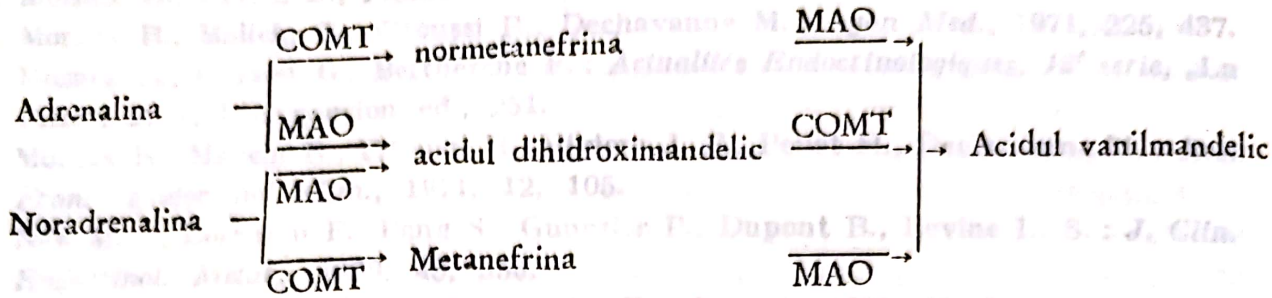


Fig. 25

cantități mici de catecolamine (3–7%). Aproximativ 40% se excretă ca acid vanil mandelic, 40% ca metanefrină și normetanefrină (sulfo sau glicuronoconjugate), 5% sub formă de 3 metoxi-4 hidroxi-fenilglicol, 2% ca acid 3—4 dihidroximandelic liber sau conjugat.

Extirparea totală a glandelor suprarenale poate fi corectată prin administrarea de hormoni corticosuprarenali, nefiind evident că deficitul medulo-suprarenal ar da vreun semn clinic. După suprarenalectomie țesutul cromafin extramedular preia funcția medulosuprarenalei în ce privește secreția de adrenalină.

Hiperproducția de hormoni medulosuprarenali

Considerații clinice

Sindromul poate fi determinat de tumori medulosuprarenale sau ale țesutului cromafin accesoriu: simpatoblastoame, neuroblastoame, ganglioneurinoame, feocromocitoame, neurofibroame, melanoame, argentafinoame.

Complexul simptomatic al feocromocitoamelor include: hipertensiune peroxistică sau persistentă, simptome metabolice (hipermetabolism, hiperglicemie, glicozurie, hiperlipoliză), uneori hipotensiune. Simptomele pot fi separate sau divers combinate. Frecvența variatelor semne și simptome într-o serie de peste 300 cazuri de feocromocitom este următoarea (5): semne frecvente — hipertensiune peste 98% (numai intermitentă 2—50%, permanentă 50—60%, cu paroxisme suprapuse circa 50%), cefalee 80—85%, transpirații — 65—70%, palpitații — 60—65%, nervozitate 35—40%, grețuri și vărsături — 35—60%, scă-

Scanned with OKEN Scanner

dere în greutate — 40—70%. modificări ale fundului de ochi — 50—70% ; semne mai puțin frecvente — dureri abdominale, dureri toracice, polidipsie, poliurie, congestie facială, acrocianoză, paloare, dispnee, convulsii, bradicardie, ameţeli. Uneori feocromocitomul coexistă cu un cancer medular al tiroidei şi o hiperparatiroidie în cadrul apudomatozei tip II (sindrom Sipple). Diagnosticul feocromocitomului presupune dovedirea excesului de catecolamine şi localizarea sursei. Primul deziderat se poate realiza fie prin analiza biochimică a urinei, fie prin teste farmacologice clinice (inducerea unei crize prin provocarea eliberării catecolaminelor sau provocarea unei scăderi tensionale prin blocarea efectului lor).

Excesul de catecolamine are o serie de consecinţe metabolice a căror cercetare este utilă diagnosticului. Se notează un hipermetabolism general care se traduce printr-o creştere a MB ce poate atinge cifra de 50—80%. Se impune chiar un diagnostic diferenţial cu hipertiroidia. În cursul evoluţiei unui feocromocitom se întîlnesc tulburări ale glicoreglării care pot varia de la o glicozurie tranzitorie la o anomalie a probei de hiperglicemie provocată şi pînă la un diabet zaharat (4). Acizii graşi plasmatici sînt crescuţi, atingînd valori duble sau triple faţă de subiecţii normali sau cu hipertensiune arterială esenţială. Se mai notează hiperleucocitoză şi polinucleoză în cursul acceselor paroxistice, fapt ce a fost observat şi experimentat prin injectare de adrenalină (3). Excepţional se constată poliglobulii izolate.

Frecvent, se regăseşte o hipovolemie prin diminuarea efectivă a volumului plasmatic. Valoarea reninei plasmatice (ARP) este variabilă. O valoare crescută, cu reducerea volumului plasmatic va duce la suspectarea diagnosticului de feocromocitom. Uneori, se notează hipercortizolism, hiperaldosteronism, kaliopenie (1).

Determinarea urinară a catecolaminelor şi metaboliţilor

Mai curent utilizate în practica curentă sînt determinările urinare. Două zile înainte de colectarea urinei pacientul nu va mai consuma banane, citrice, nuci, ceai, ciocolată, cafea, îngheţată, vanilie. Se recoltează apoi urina din 24 ore. În vasul de colectare se adaugă 1 ml acid clorhidric concentrat la 100 ml urină. Vasul va fi protejat de lumină şi căldură. Numeroase medicamente (salicilaţi, tetracicline, simpaticomimetice, antihipertensive) pot interfera cu analiza. Acestea vor fi întrerupte cînd este posibil. În caz contrar, laboratorul trebuie informat.

Scanned with OKEN Scanner

— **AVM (acidul vanil-mandelic)**

Diversele modalităţi de determinare au la bază metoda Pisano (1962). Se parcurg etape de extracţie, oxidare şi măsurare prin absorbţie. Valorile normale sînt cuprinse între 0,7 şi 6,8 mg/24 h. În caz de feocromocitom valorile variază între 7—50 mg/24 h. Sînt necesare mai multe dozări de control (6).

— **Metanefrina şi normetanefrina**

Metanefrinele reprezintă metaboliţi majori ai catecolaminelor. Determinarea lor în urină este utilă ori de cîte ori se suspicionează o producţie anormală de catecolamine dar mai ales cînd în ciuda unei mari suspiciuni clinice de feocromociton valorile urinare ale AVM şi catecolaminelor totale sînt normale. Nu toţi bolnavii cu feocromocitom prezintă concomitent valori crescute ale celor 3 parametri. Metoda de dozare implică hidroliză, separare cu ajutorul rezinelor schimbătoare de ioni, oxidare cu periodat şi determinare spectrofotometrică. Valorile normale sînt de 0,03—0,9 mg/24 h.

— **Catecolaminele totale**

Pentru determinare se folosesc metode fluorimetrice. Metoda se poate aplica la eşantioane de urină luate la întîmplare sau urinei colectate din 24 ore. Unele medicamente pot altera determinarea : antihipertensive din grupa alfametildopa, tetracicline, vitamine din grupul B, adrenalina sau preparatele asemănătoare, eritromicina, formaldehida. Aceste preparate vor fi suprimate cel puţin o săptămînă înainte de dozare. Întrucît valorile catecolaminelor sînt modificare de starea balanţei sodate, în special de depleţia marcată de sodiu, se va face totdeauna referinţă la această stare (9). Valorile normale diferă după tehnica aplicată.

Prin metoda „Bio Science-Laboratoires“ (1976) valorile sînt de : volume de urină luate la întîmplare — pînă la 18 μg/100 ml ; volumul de urină din 24 ore — pînă la 135 μg/24 h.

— **AVH (acidul homovanilic)**

Deşi AVH nu este efectiv un metabolit al adrenalinei şi noradrenalinei, el provine dintr-un precursor comun, dopamina. Este unul dintre metaboliţii urinari importanţi în caz de neuroblastom. Valorile normale sînt de pînă la 15 mg/24 h (11).

Determinările menţionate, ca şi aspectul clinic, pot servi diferenţierii între feocromocitoame şi neuroblastoame. În feocromocitoame sînt crescute valorile catecolaminelor, AVM şi metanefrinelor. În neuroblastoame sau ganglioneurinoame se constată valori mari de AVH şi ocazional exces de catecolamine, AVM şi metanefrine.

Scanned with OKEN Scanner

Determinări sangvine

Valorile plasmatice ale catecolaminelor pot fi măsurate prin diverse tehnici (2, 10). Determinarea se poate face în sîngele periferic sau în sînge obținut din vena cavă inferioară prin cateterism. Se recurge, totuși, rar la această metodă.

Teste farmacologice clinice

— **Testele de provocare** se bazează pe depleția rezervelor de catecolamine din tumoră și terminațiile nervoase simpatice inducînd o hipertensiune paroxistică. Nu se vor practica în cazul cînd TA sistolică depășește 170 mm Hg. Pe lîngă răspunsul clinic al bolnavului, testele sînt judecate și după variațiile catecolaminelor și metaboliților lor.

— *Testul presor la rece* trebuie executat înaintea oricărui test de provocare, deoarece concluziile sînt posibile numai prin compararea celor două examinări. Cînd tensiunea diastolică depășește 150 mm Hg testul este contraindicat.

Metodă: Se introduce o mînă a pacientului într-o baie de apă cu cuburi de gheață (4°C) timp de 1 minut. Se măsoară pulsul și TA la 30 și 60 secunde. O creștere considerabilă a tensiunii indică distonie vegetativă sau hipertensiune esențială labilă. Astfel, dacă bolnavul a avut pusee hipertensive (la 240—140 de exemplu) și tensiunea scade în mod obișnuit (la 140—90 de exemplu), testul la rece va face să crească tensiunea arterială în jurul cifrelor din pusee (240—140). În caz de feocromocitom, testul provoacă o hipertensiune cu mult mai mică (în medie +40) decît în hipert ensiunile labile de altă natură.

— *Testul la histamină.* Se injectează i.v. 0,05 m g histamină bază diluată în 0,5 ml ser fiziologic. Se măsoară TA din minut în minut timp de 15 minute. În primul minut TA scade pentru a crește ulterior, începînd din minutul 2. O creștere a TA cu 60/40 mmHg în minutele 1—4 față de valorile bazale, sau o depășire a valorilor obținute la testul presor la rece, asociate de semne tipice de atac hipertensiv, arată un rezultat pozitiv.

În caz de tulburări grave se injectează regitină.

Se notează rezultate fals pozitive și fals negative în aproximativ 5% din cazuri.

— *Testul la tiramină.* Tiramina liberează catecolaminele stocate de către terminațiile nervoase simpatice. Se injectează i.v. doze crescînde de tiramină (250 apoi 500 și 1 000 μg) la intervale de cîte 15'.

Scanned with OKEN Scanner

Se măsoară TA la fiecare minut. În caz de feocromocitom tensiunea sistolică crește cu cel puțin 20 mmHg în interval de 1—2'. Rezultatele fals negative sînt numeroase (30%). Uneori se notează rezultatele fals pozitive (5%).

— *Testul la Glucagon.* Glucagonul eliberează catecolaminele din medulosuprarenală și tumoră. Rezultatele testului se compară cu cele ale testului presor la rece. Se montează o perfuzie cu ser fiziologic pentru a avea acces rapid la o venă. Se lasă bolnavul 5' pentru a se liniști. Se injectează rapid i.v. 0,5—1 mg glucagon. Se măsoară TA din 30 în 30" timp de 5' și apoi din minut în minut încă 10'. Criteriile de răspuns sînt aceleași ca și pentru testul la histamină (vezi mai sus).

— **Testele de blocare** se bazează pe inactivitatea catecolaminelor circulante printr-un blocaj al alfa-receptorilor. Scăderea rezistenței periferice determină o scădere tranzitorie a TA. Testele nu se practică cînd TA este sub 160/110 mmHg.

— *Testul la Regitină* (Phentolamină). Se montează o perfuzie cu ser fiziologic pentru a avea acces permanent la o venă. Se injectează 5 mg regitină (la copii 3 mg/m²) și se urmărește TA din minut în minut. Se consideră test pozitiv cînd TA scade cu 40/25 mmHg față de valorile bazale și persistă 5—15' după injecție. Se citează rezultate fals pozitive. Nu există rezultate fals negative.

Toate testele farmacologice clinice pot fi periculoase și unii autori consideră că nu ar mai trebui practicate în condițiile cînd excreția catecolaminelor urinare poate fi corect apreciată (5). Totuși, unele dintre acestea sînt încă practicate, în special cel cu glucagon și cel la regitină. Ca măsură de precauție, indiferent de testul folosit, se va avea la îndemînă regitină și noradrenalină pentru corijarea variațiilor mari ale TA.

Localizarea tumorii

— După ce hiperproducția de catecolamine a fost confirmată, urmează a se cerceta sediul tumorii. Se consideră în general că 10% din feocromocitoame sînt extrasuprarenaliene la adult și 25% la copil. Dintre acestea, 90% sînt abdominale, în special juxta renale și pe seama organului lui Zuckerkandl, mai rar vezicale, toracice, excepțional cervicale. Formele multiple sînt mult mai frecvente la copil (30%) decît la adult (7).

O preponderență a adrenalinei sugerează o tumoră situată în medulo-suprarenală. Valori excesive de noradrenalină indică frecvent o tumoră extradrenală.

Scanned with OKEN Scanner

Explorări radiologice:

— *Radiografia simplă abdominală* poate indica fie deplasări ale umbrei renale, fie calcificări.

— *Urografia intravenoasă* poate releva anomalii cînd tumora are un volum suficient pentru a împinge rinichiul în jos.

— *Retropneumoperitoneul* aduce servicii incontestabile, dar este grevat şi de riscuri. Cu o tehnică adecvată este încă practicat de mulţi autori. Erorile sînt posibile atunci cînd tumora medulo-suprarenală este microscopică sau cînd este extra-suprarenală.

— *Arteriografia suprarenală şi aortografia selectivă* sînt utile cînd tumora depăşeşte 1 cm în diametru. Tumorile sînt vizibile în aceste situaţii deoarece au o vascularizaţie foarte bogată. Se vor practica sub anestezie peridurală care permite să se evite puseele hipertensive uneori severe.

— *Metode neinvazive*, echotomografia şi mai ales tomodensiometria vor permite în viitor detectarea localizărilor ectopice şi consecinţele lor.

— Dacă tumora nu poate fi localizată prin tehnicile menţionate se impune *cateterismul venei cave inferioare* şi recoltarea de sînge la diverse nivele pentru determinarea catecolaminelor.

Valorile cele mai mari se găsesc la nivelul venei ce drenează tumora sau în regiunea sa. Explorarea nu este stresantă pentru pacient dar necesită un laborator specializat. Determinarea catecolaminelor plasmatice este dificilă. Se pot detecta cantităţi de ordinul a 0,05 µg/l de adrenalină şi 0,45 µg/l de noradrenalină.

Toate metodele menţionate mai sus pot provoca atacuri hipertensive. Din această cauză bolnavii vor fi pregătiţi ca şi pentru intervenţia chirurgicală. Se face o pregătire 3 zile anterior explorării. Se administrează intravenos fenoxibenzamină (0,5 mg/kg corp în 250 ml ser glucozat 5% timp de 2 ore) în fiecare zi. După prima perfuzie se începe şi administrarea de propranolol per os, cîte 40 mg din 8 în 8 ore.

BIBLIOGRAFIE

1. Decoulx M., Lefebvre J., Cappoen J. P., Racadot A., Linquette M.: *Ann. Endocr.* (Paris), 1978, 39, 171.
2. Engelman K., Portnoy B., Lovenberg W.: *Amer. J. Med. Sci.*, 1968, 255, 259.
3. Hazard J.: *Presse méd.*, 1964, 72, 1419.

Scanned with OKEN Scanner

TESTICULUL

Generalităţi

Testiculii, glandele sexuale masculine, au un rol endocrin important controlînd fenomenele de androgenizare de-a lungul întregii vieţi, începînd cu cea fetală. De la pubertate asigură în plus elaborarea de spermatozoizi şi prin aceasta funcţia de reproducere. Funcţiile endocrină şi spermatogenetică au substraturi morfologice diferite, respectiv celulele Leydig şi tubii seminiferi.

La adultul tînăr fiecare testicul cîntăreşte 10—16 g şi măsoară aproximativ 4×2,5×3 cm. Cea mai mare parte din volumul testicular (aproximativ 60%) este constituit din tubi. Fiecare testicul conţine aproximativ 900 de tubi seminiferi sinuoşi, cu un diametru de 150—300 μ şi o lungime de 60—70 cm. Substratul secretor androgenic, celulele Leydig, ocupă mai puţin de 20% din volumul organului. Structura lor este polimorfă, alături de celule mature, cu aspect poliedric, nucleu palid, sferic şi mai mulţi nucleoli, putîndu-se observa celule intermediare hipofuncţionale sau afuncţionale, ovale sau fuziforme de tip fibroblastic. Citoplasma acidofilă a celulelor Leydig mature conţine cristale proteice (Reinke), aparat Golgi, mitocondrii, granule de pigment lipofuscinic, incluzii glicogenice, protidice şi lipidice. Au fost evidenţiate — prin mijloace histochimice şi de microscopie electronică — sisteme enzimatice implicate în steroidogeneză, la nivelul membranelor reticulului endoplasmic agranular.

Spermatogeneza

Tubii seminiferi prezintă o membrană proprie, cu structură complexă, care îi separă de ţesutul interstiţial. Interiorul lor este căptuşit cu celule Sertoli intricate cu celule germinale. Celulele Sertoli reprezintă un suport pentru celulele seminale a căror nutriţie o asigură

Scanned with OKEN Scanner

produşii rezultaţi din activitatea lor secretorie, îndeplinesc o funcţie fagocitară pentru resturile celulare provenite din spermatogeneză şi probabil produc estrogeni prin matabolizarea testosteronului în estradiol. Unele lucrări sugerează, dealtfel, că estrogenii secretaţi de testicul provin mai curînd din tubii seminiferi decît din celulele Leydig (8,24). Secretă şi o proteină transportoare a androgenilor. Celulele Sertoli sînt probabil locul de elaborare a factorului antimullerian care în timpul vieţii intrauterine face să regreseze canalele lui Muller (18). Se pare că şi inhibina are tot origine sertoliană (26). Celulele seminale (spermatogenice) reprezintă stadii evolutive de la spermatogonie la spermatozoid. Succesiunea evolutivă parcurge 6 etape : spermatogonii, spermatocit de ordinul I, spermatocit de ordinul al II-lea, prespermatidă, spermatidă, spermatozoid. Prima diviziune meiotică are loc în etapa de spermatocit de ordinul I, cromozomii separîndu-se în aşa fel încît fiecare spermatocit de ordinul II primeşte un număr haploid de cromozomi (22 autosomi şi un heterocromozom X sau Y). Spermatocitele de ordinul al II-lea se divid mitotic, dînd naştere la două spermatide. Dintr-un spermatocit cu 46 cromozomi (diploid) se ajunge la formarea a patru spermatide haploide. Jumătate din spermatide conţin heterocromozomul X şi cealaltă jumătate heterocromozomul Y. În faza finală de diferenţiere a spermatidelor în spermatozoizi — spermiogeneza — se asistă la o serie lungă de transformări care afectează atît nucleul cît şi citoplasma. Se ajunge la edificarea spermatozoidului a cărui maturare fiziologică nu se desăvîrşeşte în testicul ci în lungul său drum pînă la locul unde îşi va finaliza menirea cu care natura şi evoluţia l-a însărcinat. Întreg ciclul spermatogenetic durează în medie 74 zile.

Lumenele tubilor seminiferi conţin spermatozoizi într-un mediu lichid cu o constituţie diferită atît de cea a plasmei seminale cît şi de a plasmei sangvine. Lichidul, secretat de celulele Sertoli, este lipsit de glucoză şi fructoză, conţine cantităţi mici de proteine, concentraţii mari de inozitol, acizi aminaţi, un inhibitor al acrozinei, o substanţă încă neidentificată, probabil inhibina, care deprimă secreţia de FSH, precum şi testosteron. Lichidul testicular descris asigură transportul şi nutriţia spermatozoizilor.

Pereţii tubilor seminiferi funcţionează ca o membrană biologică, adevărată barieră hemato-testiculară capabilă să permită trecerea în lumen numai a anumitor substanţe şi în concentraţii controlate. Testosteronul şi dehidroepiandrosteronul sînt rapid transferaţi din sînge în tubi, fără a fi metabolizaţi, în timp ce androstendionul este intens metabolizat, fiind transformat în timpul transferului în testosteron. Sub influenţa FSH, celulele Sertoli secretă o proteină cu afinitate spe-

Scanned with OKEN Scanner

cifică pentru androgeni — ABP (Androgen Binding Protein), SHBG (Sex Hormone Binding Globulin), TeBG (Testosterone-estrogens Binding Globulin) — care favorizează transportul testosteronului și al DHT (dehidrotestosteronul) la nivelul celulelor germinale și ulterior legarea lor de nucleu.

Androgenii testiculari sînt indispensabili spermatogenezei. Controlul endocrin al spermatogenezei este asigurat de FSH, LH și testosteron.

Hormonii testiculari

Androgenii

— Generalități

Androgenii sînt principalii hormoni secretați de testiculi. În organism există peste 60 de steroizi cu 19 C, dar nu toți sînt la fel de activi androgenic, mulți fiind produși intermediari, iar activitatea biologică a altora fiind puțin cunoscută. Se considera pînă recent că activitatea biologică cea mai mare o are testosteronul. Forma sa redusă, DHT, prezent la nivelul organelor androgenodependente este totuși mai activ.

Principalii androgeni testiculari pot fi considerați: testosteronul, dehidrotestosteronul (DHT), dehidroepiandrosteronul (DHA), androstendionul, androstandiolul (androstan-3 alfa 17 beta diol), androstendiolul (androst-5-en-3 beta-17 beta-diol). DHAS poate fi produs și el de către testicul (10).

Dacă se ia ca bază cifra 100 pentru aprecierea acțiunii relative a testosteronului, valorile comparative sînt de 250 pentru DHT, 150 pentru androstandiol, 20 pentru androstendiol și 10 pentru androstendion. DHA are activitate androgenică foarte slabă, aproximativ 3.

Biosinteza steroidiană testiculară este similară celei din suprarenală (Fig. 26).

Bărbatul adult secretă aproximativ 7 mg testosteron zilnic care poate fi considerat a fi în întregime de origine leydigiană. Fracția produsă în corticosuprarenală și prin conversiunea tisulară periferică din alți precursori androgenici este mică. Valoarea plasmatică, de-

Scanned with OKEN Scanner

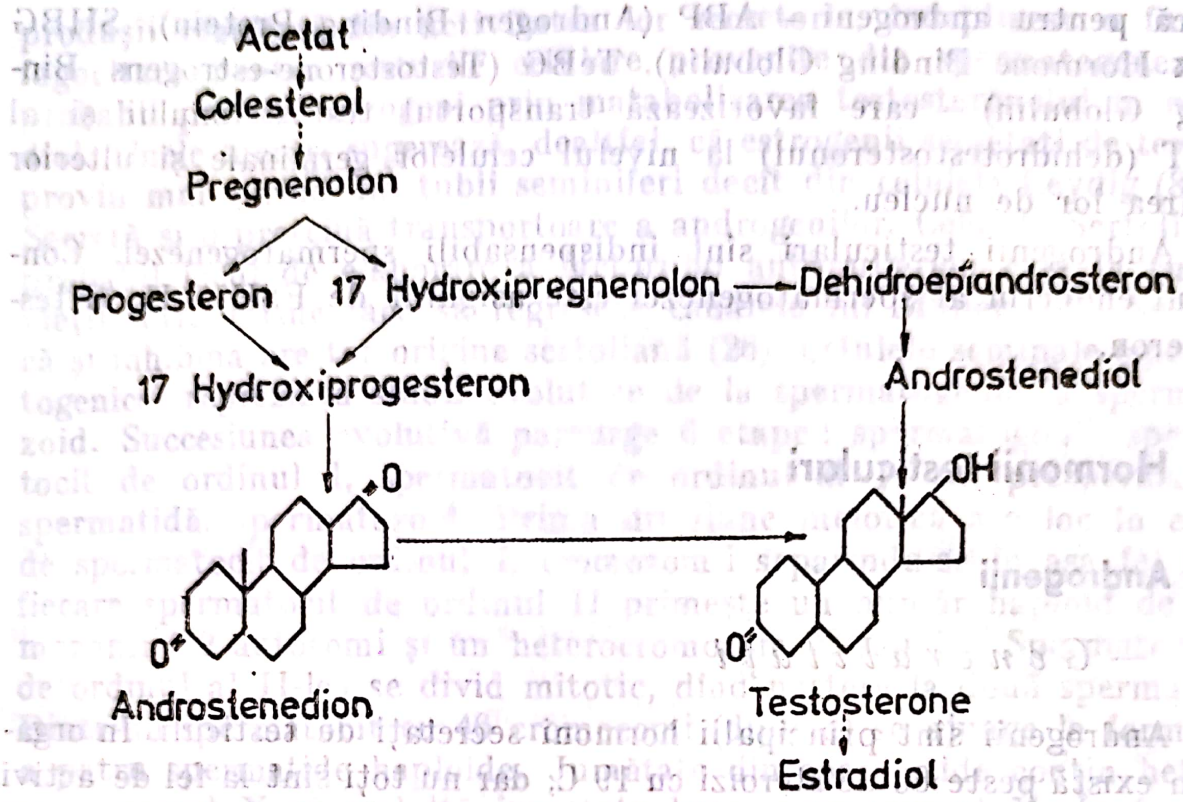


Fig. 26 Biosinteza steroidiană testiculară

terminată prin metodă radioimunologică este de 5—7 ng/ml. Aproximativ 60% din testosteronul circulant este legat specific de TeBG (ABP—SHBG) iar 39% este legat de albumine plasmatice. Numai 1% din testosteron este liber, dar este singura fracţie activă. Semiviaţa testosteronului circulant este de 8—10 minute. Metabolizarea sa este îndeosebi hepatică, dar catabolismul extrahepatic este fundamental pentru explicarea acţiunilor tisulare. Metaboliţii hepatici sînt 17 cetosteroizi. Unii dintre ei mai au încă o activitate androgenică. Eliminarea urinară a testosteronului liber este foarte mică, de ordinul a 5 μg/24 h. Forma conjugată, glucuronatul de testosteron (provenind din testosteron, DHA, androsteron, 17 hidroxiprogesteron), se găseşte în urina bărbatului adult între 20—150 μg/24 h, cu valori maxime între 25—35 ani, în timp ce la prepuberi valorile sînt sub 1 μg/24 h. Sulfatul de testosteron se elimină la bărbatul adult în cantitate de 10 μg/24 h. În urina bărbatului se mai găseşte şi glucuronat de DHA, cu valori de 100—250 μg/24 h. 17 cetosteroizii urinari nu reflectă adecvat funcţia testiculară deoarece mai puţin de 1/3 dintre metaboliţii componenţi provin din celulele Leydig.

— *Efectele și modul de acțiune a androgenilor*

Oricare ar fi celula receptoare, mecanismul de acțiune a androgenilor pare identic. Hormonul este fixat la nivelul membranei pe care o traversează. Este apoi redus în 5 alfa-dehidrotestosteron (DHT). Acesta se fixează pe un receptor specific și este transportat la nivelul nucleului unde induce producerea de proteine enzimatice. În nucleu un alt receptor îi asigură transportul. O parte din DHT se catabolizează în celulele receptoare iar produșii au ei înșiși o activitate notabilă în unele țesuturi.

Efectele biologice ale androgenilor se situează la nivelul organelor sexuale (penis, scrot, testiculi, prostată) și a caracterelor sexuale secundare (pilozitate, grăsime, mușchi, cartilagiile laringiene etc.). Provoacă creșterea taliei penisului, dezvoltarea și pigmentarea scrotului, contribuie la mărirea de volum al testicululuí și epididimului. Debutul pilozității pubertare este dependent de androgenii suprarenalieni. La adult, existența părului „endocrin" strălucitor, gras, este dependentă de androgenii testiculari. Provoacă hipertrofie musculară, mărirea de volum și creșterea secreției glandelor sebacee, apariția acneei, controlează repartiția faciotronculară a adipozității, induc o hipertrofie a cartilagiilor laringiene și o îngroșare a corzilor vocale, dînd vocii un timbru coborît și grav, condiționează — în parte — comportamentul psihic al bărbatului (în sensul agresivității).

Androgenii sînt puternici anabolici proteici, stimulează creșterea, dar provoacă o accelerare a sudurii cartilagiilor de conjugare. Cresc utilizarea grăsimilor și favorizează stocajul lor la nivelul mușchilor părții superioare a corpului. Favorizează stocajul glicogenului muscular, retenția sodată și calcică. În doze mari stimulează eritropoeza.

Estrogenii testiculari

Testicului este, de asemenea, sursă de estrogeni. Marea parte a estrogenilor la bărbat provine totuși din conversiunea periferică a androgenilor. În testiculi estrogenii sînt secretați la nivelul țesutului leydigian, mai precis în microsomi, unde se transformă androstendionul în estronă și testosteronul în 17 beta estradiol. Se pare că estrogenii acționează la nivelul organelor periferice ca inhibitori competitivi ai 5 alfa-reductazei, împiedicînd metabolizarea testosteronului în DHT.

Controlul secreției endocrine testiculare și a funcției de reproducere

Controlul secreției endocrine testiculare și a funcției de reproducere a bărbatului este sub dependență hipotalamo-hipofizară dar implică și participarea unor centri nervoși superiori supraetajați, precum și a altor glande endocrine. Întreg ansamblul este desemnat sub termenul de gonadostat. LH-ul activează adenil ciclaza membranară, inducînd biosinteza hormonală la nivelul celulelor Leydig. LH-ul se secretă în mod pulsatil. Testosteronul are valorile cele mai mari în jurul orei 8 dimineața iar cele mai mici între miezul nopții și ora 4 dimineața. Maturația celulelor germinale este dependentă de FSH și testosteron. Inhibiția FSH-ului pare sub dependența unui factor de origine tubulară (sertoliană ?), inhibina. În condiții fiziologice prolactina ar stimula producția de testosteron la bărbat, modulînd totodată receptorul pentru LH. Hipersecreția de prolactină determină însă hipogonadism, pierderea libidoului și a potenței, scăderea nivelului testosteronului plasmatic, apariția — neobligatorie — a galactoreei.

Explorarea funcției testiculare

Explorarea funcției endocrine

În explorarea axei hipotalamo-hipofizo-testiculare se va apela la determinări ale nivelelor bazale ale diverșilor hormoni implicați în funcționalitatea acestui sistem sau/și la o serie de teste dinamice.

— **Determinări bazale :**
— LH—RH (vezi pg. 257 „OVAR").
— LH (vezi pg. 17 „HIPOFIZA").
— FSH (vezi pg. 18 „HIPOFIZA").
— Prolactina (vezi pg. 10 „HIPOFIZA").
— GUT. Dozajul gonadotrofinelor urinare totale (GUT) prin metodă biologică, singurul examen efectuat altădată, avea ca avantaj detectarea de valori foarte scăzute (sub 5 unități șoarece) sau foarte crescute (peste 40 unități șoarece). Inconvenientele metodei rezidă în durata sa, caracterul aproximativ al determinării finale (greutatea uterului unei șoricioaice impubere), absența de discriminare între valoarea FSH și LH și mai ales relativa frecvență a rezultatelor eronate, chiar în laboratoare bine antrenate. Ar fi abuziv să se denigreze totuși

acest dozaj care a adus mult endocrinologiei, dar în practică, trebuie să se recunoască, un singur dozaj de GUT este destul de puțin fiabil. În general, se folosește pentru determinarea semicantitativă a GUT metoda Kaolin-acetonă a lui Dekansky (1949). Urinele din 24 ore se strîng într-un vas conținînd un conservant. Se vor nota posibilitățile de interferență medicamentoase. Efectul biologic (creșterea greutății uterine) se urmărește la șoarecele A_2G. Conținutul în gonadotrofină se exprimă în U.S./24 h (unități șoarece/24 h). Redăm pentru comparație valorile normale în funcție de vîrsta și sexul individului: copii sub 8 ani — 3—5; copii 8—14 ani — 5—16; femei — ziua a 14-a a ciclului — 5—25; bărbați adulți — 5—20; femei post-menopauză — 50—200; bărbați 50—70 ani — 5—20. Valorile sînt scăzute în hipogonadismele centrale și crescute în cele primare.

— Dozarea 17-cetosteroizilor urinari (17 CS) (vezi pg. 164, „CORTICOSUPRARENALĂ")

Deși introducerea dozării directe a testosteronului plasmatic a constituit un pas uriaș în explorarea hormonală testiculară, dozarea 17 CS urinari continuă să fie utilizată și în prezent. Reamintim însă că numai 30 % dintre metaboliții cuprinși în gruparea 17 CS sînt de origine testiculară. Împreună cu 17 CS, în urina bărbatului se mai elimină și androstandiolul și etiocolandiolul, metaboliți ai testosteronului. Importanța lor clinică s-a impus în momentul demonstrării provenienței lor din conversiunea directă a testosteronului, ceea ce face ca determinarea lor urinară să aibă o valoare deosebită în diagnosticul hipogonadismului.

— Testosteronul urinar și plasmatic

Testosteronul plasmatic este proba cea mai simplă și cea mai fidelă pentru aprecierea funcției leydigiene. Se poate spune că un dozaj unic al testosteronului plasmatic între orele 7—10 dimineața este suficient pentru a evalua testiculul endocrin. Sînt necesare cîteva precauțiuni esențiale: o metodologie corectă (metodă radioimunologică sau de competiție proteică), absența de injecții cu androgeni în cele 6 săptămîni ce preced dozarea, absența hipertiroidiei în caz de valori crescute (TeBG crește în hipertiroidie iar fracția legată a testosteronului crește, fără modificarea testosteronului liber).

Costul unei asemenea dozări este relativ mare, dar mai ieftin, mai simplu și mai fidel decît dozajul 17 CS sub frenaj suprarenalian și stimulare testiculară cu gonadotrofine corionice.

Pentru dozarea radioimunologică sînt necesare 2 ml de ser sau plasmă. Specimenul rămîne stabil fără refrigerare sau conservanți timp de 7 zile. Specimenele refrigerate se conservă cel puțin 6 luni. Trimi-

terea probei la laborator se va face împreună cu un bilet indicînd vîrsta şi sexul subiectului precum şi tratamentele hormonale anterioare.

Testosteronul urinar se determină în urinile din 24 ore prin colorimetrie, fluorometrie, cromatografie gazoasă, competiţie proteică, RIA

Valori normale (notăm pentru comparaţie şi valorile la femeie) :

	bărbat	femeie
testosteron plasmatic (ng/ml)	5—10	0,02—0,08
testosteron urinar (µg/24 h)	50—100	5—20

Valorile sînt scăzute la bărbat în hipogonadisme, indiferent dacă originea lor este hipofizară sau testiculară. Testele dinamice şi/sau dozările de gonadotropi vor permite diferenţierea. Valorile sînt mai scăzute la obezi (1).

— Alţi androgeni :

Dozajul *glucuronidului de testosteron* urinar (normal 45—80 g/24 h la bărbat, faţă de 4—8 la femeie) reflectă mai puţin fidel secreţia leydigiană căci metabolismul hepatic al androstendionului contribuie în mare măsură.

Dozajul *androstandiolului* urinar (normal 100—150 µg/24 h la bărbat faţă de 10—25 la femeie) este mai interesant decît precedentul deoarece reflectă metabolismul testosteronului în ţesuturile ţintă. Constituie un bun parametru de androgenicitate (3). Din păcate, tehnica este dificilă, practicată în foarte puţine laboratoare. Recent a fost descrisă o tehnică RIA, rapidă şi simplă (35).

Dozajul *androstendionului şi al DHT* sînt, de asemenea, puţin curente şi par mai puţin fidele decît cel al testosteronului pentru a aprecia testiculul endocrin. S-au descris şi metode de dozare simultană a DHT şi testosteronului (22).

— Dozarea HCG (hormonul gonadotrop corionic) (vezi şi pg. 246 „OVAR"). Hormonul corionic gonadotrop, denumit adesea prolan B (prin opoziţie cu prolanul A care exprimă activitatea FSH + LH hipofizară) are interes la bărbat în diagnosticul corioepitelioamelor şi ale altor tumori testiculare. În corioepitelioame valorile urinare ale HCG sînt totdeauna crescute şi scad după distrucţia tumorii. O nouă creştere semnalează prezenţa metastazelor sau recidivelor. În alte tumori testiculare valorile HCG sînt variabile.

Scanned with OKEN Scanner

— **Probe dinamice**

— *Testul de stimulare cu gonadotrofine corionice* (HCG) : Principiul testului rezidă în asemănarea între HCG și LH, ambii stimulînd celulele Leydig. Indicațiile stimulării cu HCG sînt : să stabilească prezența sau absența țesutului testicular atunci cînd se suspectează un criptorhidism sau o anorhidie ; să stabilească rezerva funcțională leydigiană la bolnavii cu tulburări testiculare primare sau de cauză centrală, în special atunci cînd se anticipează recurgerea la un astfel de tratament.

Altădată se măsurau 17 CS sub frenaj suprarenalian cu dexametazon (vezi pg. 259 „OVAR") (3 mg dexametazon — superprednol/zi timp de 5 zile), apoi sub stimulare cu HCG (5000 UI/zi i.m, următoarele 3 zile). Actualmente testul s-a simplificat : se măsoară testosteronul plasmatic înainte și după injectarea de HCG (5000 UI/zi i. m. 3 zile, cu dozare în ziua a 4-a). Paralel cu testosteronul pot fi dozați și estrogenii plasmatici. Rezultatele normale arată o creștere de cel puțin 50% a steroizilor plasmatici. După ascensiune urmează o cădere a steroizilor chiar dacă stimularea cu HCG continuă (23).

Interesul principal al testului la HCG este distincția între criptorhidii, unde testosteronul crește cu HCG și anorhidii, unde rămîne foarte scăzut. Pacienții cu criptorhidism bilateral au un răspuns mai slab decît cei cu un singur testicul necoborît. Normalizarea răspunsului se observă dup 2—6 săptămîni de stimulare.

În insuficiențele testiculare primitive testosteronul crește puțin sau rămîne nemodificat după HCG. În insuficiențele gonadotrope răspunsul depinde de impregnarea anterioară cu gonadotrofine : cînd deficitul de LH este postpubertar și recent (mai puțin de 5 ani), se obține o creștere netă a testosteronului (peste 2 ng/ml) ; celulele Leydig nestimulate niciodată cu LH vor răspunde slab la HCH (sub 2 ng/ml) și va fi necesară o stimulare repetată pentru a se ajunge la o valoare normală a testosteronului. Într-o mare carență gonadotropă cîștigată, foarte veche (peste 5 ani), testul HCG poate să nu fie decît slab pozitiv sau chiar negativ.

La bolnavii cu tumori hipofizare răspunsul testosteronic la stimulare cu HCG depinde, de asemenea, de gradul stimulării celulelor Leydig prin LH-ul și FSH-ul endogen. La bolnavii cu sindrom Klinefelter, creșterea testosteronului la stimulare este mică. La bolnavele cu testicul feminizant răspunsul androgen este normal (de tip masculin). Pacienții cu azoospermie și oligospermie de cauză idiopatică sau neendocrină au un răspuns testosteronic normal. În tumorile celulelor Leydig

Scanned with OKEN Scanner

se constată valori mari ale testosteronului și estradiolului, cu răspuns net la HCG.

— *Testul la Clomifen (Clomid)* (vezi și pg. 257 „OVAR")

Citratul de clomifen (Clomid) stimulează la cele două sexe după pubertare, secreția de gonadotrofine. Întrucît efectele clomifenului sînt mediate de hipotalamus, o creștere a gonadotrofinelor indică o bună funcționalitate a unității hipotalamus-hipofiză, iar o creștere a testosteronului va indica un bun răspuns al testiculului la LH-ul și FSH-ul endogen. Testul la Clomifen este, cu alte cuvinte, indicat în cercetarea funcției hipotalamice, funcția hipofizară putînd fi cercetată prin testul la LH—RH.

La bărbați testul se folosește în următoarele circumstanțe (25): stabilirea diagnosticului de deficit gonadotrop izolat; evaluarea dezvoltării pubertare; confirmarea hipogonadismului limită; evaluarea rezervelor funcționale la bolnavii cu leziuni hipotalamice sau ale tijei hipofizare.

Administrarea de 200 mg/zi per os timp de 10 zile antrenează la bărbatul normal o creștere semnificativă a LH și a testosteronului plasmatic.

Există și alte modalități de executare a testului. Se pot folosi doze mai mici, 100 mg/zi, într-o doză unică sau divizată, durata testului poate fi de numai 5—7 zile. Se pare totuși că doza de 200 mg/zi și durata de 10 zile asigură cele mai corecte rezultate.

Recoltările de sînge pentru dozarea de LH, FSH și testosteron se fac în cele 2 zile ce preced începederea administrării de clomifen și în zilele 9 și 10 de administrare. La adolescenți și la subiecții de talie mică se folosește doza de 3 mg/Kg corp.

Rezultate:

— Bărbați adulți normali: se constată o dublare a valorilor LH și testosteronului și o ușoară creștere a FSH.

— Pubertate: Subiecții prepubertari nu răspund la clomifen. La aceștia se poate nota chiar o scădere a gonadotrofinelor. Numai din stadiul III de pubertate (P_3) se notează un răspuns pozitiv. La subiecții cu pubertate întîrziată sau parțială un răspuns pozitiv la clomifen sugerează că pubertatea se desfășoară bine, existînd certitudinea unei dezvoltări normale. Un răspuns negativ la acești pacienți nu poate diferența stadiul prepubertar de un deficit gonadotrop izolat. Majoritatea băieților normali răspund la clomifen la vîrsta de 16—17 ani. O lipsă de răspuns la clomifen după această vîrstă indică posibilitatea unei hipofuncții hipofizare care va trebui investigată. Cu alte cuvinte, testul permite să se aprecieze gradul de maturație a gonadostatului (34).

Scanned with OKEN Scanner

— Deficitul gonadotrop izolat. Această situație se poate întîlni în sindromul olfacto-genital (De Morssier-Kallman), hipogonadism hipogonadotrop asociat cu anosmie, afecțiune cu transmitere dominant autosomală și cu pubertate întîrziată sau absentă, cu valori ale gonadotropilor de tip prepubertar și cu survenire sporadică. Unii dintre acești pacienți pot dezvolta alte anomalii hipofizare, cea mai comună fiind secreția inadecvată de hormon de creștere. Ambele grupe de bolnavi nu răspund la clomifen. Totuși, datorită variației considerabile a vîrstei dezvoltării pubertare, o lipsă de răspuns înainte de 18 ani trebuie interpretată cu prudență, unii dintre pacienți putîndu-și face pubertatea după această limită de timp.

— Hipopituitarism și tumori hipofizare. În aceste situații testul la clomifen nu are la bărbat aceeași valoare ca la femeie. La femeie, clomifenul oferă un mijloc de restaurare a fertilității. La bolnavii cu panhipopituitarism complet, valorile bazale scăzute ale gonadotrofinelor și testosteronului nu se modifică după clomifen. La bolnavii cu tumori hipofizare modul de răspuns la clomifen este în relație cu valorile hormonale bazale. Mulți bolnavi cu acromegalie sau alte tumori hipofizare „funcționale", care au valori hormonale bazale normale, răspund parțial sau chiar normal la clomifen. Cei cu valori bazale scăzute nu răspund de obicei la clomifen.

— Insuficiența testiculară primară. Valorile bazale crescute ale gonadotropilor nu mai cresc după administrarea clomifenului, deoarece secreția gonadotropă este deja maximală în absența feed-back-ului testosteronic. La bolnavii cu sindrom Klinefelter nu se notează modificări semnificative ale LH și testosteronului. Majoritatea bărbaților cu azoospermie sau oligospermie idiopatică au răspuns normal la clomifen.

— Alte afecțiuni. În rarele situații de anorexie nervoasă la bărbat, valorile hormonale bazale sînt scăzute în faza acută a bolii. În această perioadă bolnavii nu răspund la clomifen, dar, ca și la femeie, răspunsul normal se constată după normalizarea greutății corporale.

— *Testul la LH-RH* (vezi și pg. 258 „OVAR")

Teoretic, testul ar trebui să permită diferențierea între cauzele hipotalamice și cele hipofizare de hipogonadism : gonadotrofinele vor crește la LH—RH, nu vor răspunde la clomifen în tulburările hipotalamice și nu vor crește după nici unul din cei doi stimuli în bolile hipofizare. Experiența a arătat însă că mulți pacienți cu tulburări hipogonadotrofice de origine hipofizară nu răspund inițial la LH—RH, dar după stimulări repetate apare un răspuns normal gonadotrop (după 1—2 săptămîni) (31). Pe de altă parte, mulți pacienți cu hipo-

Scanned with OKEN Scanner

gonadism hipogonadotrop de cauză hipofizară pot avea un răspuns parțial sau chiar normal la LH—RH exogen.

Se va reține că un răspuns pozitiv indică prezența gonadotropilor hipofizari. Absența completă de răspuns la pacienții cu pubertate întîrziată sugerează o afecțiune lezională, deoarece băieții în perioada prepuberală răspund la LH—RH.

Tehnică (vezi pg. 258 „OVAR")

Rezultate:

— Bărbații adulți normali: LH-ul crește întotdeauna mai mult decît FSH-ul. Valorile LH cresc de 2—5 ori față de nivelul bazal. Maximum de creștere se notează la 20—30 minute de la injectare. FSH-ul crește mai puțin, dublîndu-și doar nivelul bazal, la 15% dintre subiecți rămînînd chiar nemodificat. La bărbatul peste 40 ani, cu valori bazale ale gonadotrofinelor crescute, se constată creșteri mai importante atît ale LH-ului cît și ale FSH-ului.

— Pubertate: Băieții prepuberi răspund la LH-RH prin creșterea atît a LH cît și a FSH. Creșterea FSH este de același ordin ca în perioada pubertară sau la adulți. Răspunsul LH este mai mic dar crește gradat pe măsura evoluției pubertare, ajungîndu-se la valori de tip adult în etapa finală a acesteia (16, 17). Același tip de răspuns se notează și în primele ore de viață (9).

— Deficit gonadotrop izolat: Majoritatea pacienților din acest grup au un răspuns sub normal sau nu răspund la stimulare. La aproximativ 20% dintre pacienți se notează totuși un răspuns normal, acesta depinzînd de gradul stimulării anterioare prin LH-RH-ul endogen.

Printr-un pretratament cu LH-RH exogen acești pacienți pot ajunge la un răspuns normal de tip adult.

— Hipopituitarism și tumori hipofizare: În panhipopituitarism nu se observă răspuns la LH-RH. Dacă după hipofizectomie se notează o ușoară creștere a LH la stimulare înseamnă că există o funcție gonadotropă reziduală. Acest fapt are importanță mai ales cînd hipofizectomia s-a efectuat ca tratament al unei boli maligne. La acromegali sau bolnavi cu alte tumori hipofizare funcționale se pot întîlni toate tipurile de răspuns la LH-RH. La majoritatea lor răspunsul este sub normal dar este neobișnuit să se constate o lipsă completă de răspuns chiar la pacienții clinic hipogonadici. Răspunsul FSH este de obicei păstrat mai mult timp decît cel al LH. Folosirea unor analogi de LH-RH cu potență mai mare și durată de acțiune mai lungă s-a dovedit eficace în stimularea LH la subiecții hipogonadotropi, pe cînd la bărbatul adult normal răspunsul este scăzut (30).

Scanned with OKEN Scanner

— Insuficiența testiculară primară: La acești bolnavi, cu valori bazale crecute de gonadotropi, se notează un răspuns supranormal la administrarea de LH-RH. La bolnavii cu sindrom Klinefelter sau în alte situații de anomalii tubulare, răspunsul LH poate fi normal și numai răspunsul FSH exagerat. La bolnavii cu oligospermie sau azoospermie idiopatică răspunsul poate fi normal sau exagerat.

— În impotență, testul la LH-RH nu aduce elemente noi (19).

— *Alte teste dinamice*

S-au propus și alte teste care nu au intrat însă în practica curentă: testul de blocare testiculară cu testosteron, androgeni sintetici (fluoximesteron), estro-progestative (preparate antiovulatorii), estrogeni (etinil estradiol), testul la antiandrogeni (cyproteron).

— **Examenul spermei**

Un examen simplu al spermei poate fi executat de medicul generalist. Pentru studii detaliate morfologice și fizico-chimice este nevoie de laboratoare specializate. Examenul este esențial în investigarea hipogonadismelor și a tuturor cazurilor de sterilitate.

— *Recoltarea spermei* se poate face prin mai multe metode:

Masturbare: este metoda cel mai mult folosită, mai ales la adulți. Ejacularea este completă, întreaga cantitate de spermă putînd fi recoltată.

Contact sexual întrerupt: este procedeul preferat de unii specialiști, fiind considerat ca cel mai fiziologic. Dezavantajul metodei constă în faptul că se poate pierde primul jet al ejaculatului în momentul retragerii din vagin. Se pierde tocmai partea ejaculatului cea mai bogată în spermatozoizi (75% din numărul lor total într-un ejaculat). Folosirea de condoame este contraindicată deoarece prin compoziția lor chimică pot altera spermatozoizii.

Metoda electrofizică, folosită de mult timp în medicina veterinară, a fost aplicată și la om (ejaculare prin vibrare electrică). Este indicată în anejaculări, este simplă, nedureroasă.

Metoda prin masaj prostatic, practicată încă de unii nespecialiști, este total neindicată, nepermițînd obținerea unui ejaculat.

Indiferent de metodă (dintre primele 3 permise) recoltarea se va face după o abstinență de 3—5 zile, necesară refacerii volumului spermei și a numărului de spermatozoizi după o ejaculare.

Este indicat ca recoltarea să se facă într-un recipient curat de sticlă sau porțelan. Vor fi evitate cele din materiale plastice care ar putea fi toxice pentru spermatozoizi. Produsul va fi examinat între 30—120 minute după recoltare. Ulterior, motilitatea spermatozoizilor

scade datorită acumulării de acid lactic. Pînă la examinare, sperma se va ține la temperatura camerei (18—22°). Este greșită păstrarea spermei la temperatura corpului. Procesele metabolice intense la temperatură mai ridicată duc la scăderea rapidă a motilității. Spermatozoizii rezistă mai curînd la temperaturi mai reduse. Fertilitatea poate fi, de asemenea, apreciată pe material trimis prin poștă, în condiții speciale, laboratoarelor specializate.

— *Situații care pot modifica spermatogeneza* : stări febrile, supraslicitările fizice și nervoase, convalescența după afecțiuni diverse, șocurile psihice, stări carențiale, tratamente intense cu hormoni, antibiotice sau alte medicamente etc. Se va evita examenul spermei în asemenea situații.

— *Morfologia spermei*

Volumul normal este de 2—5,5 ml. Volum redus, sub 2 ml (parvisemie), se întîlnește în : diminuarea activității secretorii sau atrofia glandelor sexuale anexe, abuzuri sexuale, stări de inhibiție psihică, afecțiuni ale prostatei, canalelor ejaculatorii și veziculelor seminale. Se poate ajunge chiar la aspermie (dispariția totală a ejaculatului). Multisemia (volumul crescut al ejaculatului) traduce o stare inflamatorie, congestivă a glandelor sexuale anexă. Se poate ajunge la volume de 10—15 ml. Parvi-și multisemia sînt factori de diminuare a fecundității. În tratamentul sterilității conjugale, generată de aceste tulburări, s-a propus concentrarea spermei, folosirea numai a unei părți din ejaculat sau însămînțarea artificială cu spermă omologă pentru a nu se pierde în vagin o cantitate importantă de spermă.

Aspectul : Sperma normală are aspect tulbure, lăptos și culoare alb-gălbuie. Se poate întinde în filamente. După abstinență îndelungată devine densă ca urmare a concentrării spermatozoizilor. În azoospermie aspectul este apos, transparent. În inflamațiile cronice prostatice și ale veziculelor seminale sperma este mucoasă. În procesele infecțioase acute capătă o culoare gălbuie iar în cele hemoragice (hemospermie) devine roz-brună.

Mirosul este caracteristic.

pH-ul este ușor alcalin, între 7,2—7,8, constant la același individ. La cîtva timp după recoltare, pH-ul crește la 8—9, scăzînd apoi treptat datorită acumulării de acid lactic. pH-ul acid scade motilitatea spermatozoizilor pînă la achinezie.

Viscozitatea relativă a spermei este de 6,45 la 20°C, de 3 ori mai mare decît cea a serului sangvin. Crește în inflamațiile epididimului și ale prostatei.

Coagularea și lichefierea (omogenizarea) spermei. După ejaculare sperma este neomogenă. Urmează o perioadă de coagulare, cînd spermatozoizii devin imobili. La 10—30 minute se produce lichefierea, spermatozoizii recăpătîndu-și treptat motilitatea. Lipsa de lichefiere prin absența unor enzime proteolitice determină stări de infecunditate.

— *Examenul microscopic*

Numărul spermatozoizilor: în mod normal este de 60 000 000—120 000 000/ml.

Tehnica numărătorii este aceeași ca pentru globulele albe, excepție făcînd doar diluantul. Se utilizează o soluție de albastru de metilen (1 ml soluție albastru de metilen 1%, 3 ml alcool absolut și 190 ml ser fiziologic) sau o soluție de clorură de sodiu 2%, la care se adaugă o picătură de eosină. Unii folosesc o soluție de bicarbonat de sodiu 4% cu fenol 1%. Poate fi folosită și apa distilată, fără adăugare de colorant; spermatozoizii sînt vizibili, chiar necolorați, iar imobilizarea este rapidă, facilitînd numărătoarea. Calculul numărului de spermatozoizi se face utilizînd camera Bürker-Türk, Thomas sau Zeiss, după aceleași criterii ca pentru globule albe. Numărătoarea se face numai după fluidificarea totală a spermei, aceasta putînd fi facilitată prin adăugarea unei soluții saturate de bicarbonat de sodiu. Numărul de spermatozoizi, numărat pe 5 pătrate mari (80 pătrate mici) este multiplicat cu 1 000 000.

Numărul minim de spermatozoizi necesar fecundării a fost mult controversat. Valorile obișnuit acceptate sînt de 60 000 000—120 000 000. Se consideră totuși spermă normală (normospermie) pînă la limita inferioară de 40 000 000/ml și superioară de 250 000 000/ml. În afara acestor limite fertilitatea scade. S-au descris totuși sarcini, în mod excepțional, chiar la valori sub 1 000 000/ml. Pe lîngă număr, un rol deosebit în capacitatea fecundată a spermei îl are volumul spermei, motilitatea și aspectul morfologic al spermatozoizilor (Tabelul V).

Azoospermia poate fi secretorie prin lipsă de maturare a celulelor germinale (hipogonadism) sau absența lor (aplazie germinală) sau excretorie, printr-un obstacol mecanic ce blochează canalele ejaculatorii.

Motilitatea deosebește spermatozoidul de toate celelalte celule din organism. Procentul spermatozoizilor mobili poate fi apreciat cu aproximație, examinînd sperma la microscop între lamă și lamelă, dar această operație cere experiență. Se numără spermatozoizii mobili și cei imobili pe un sfert din cîmpul microscopic iar motilitatea se apreciază ca procentaj. Pentru aprecierea sigură există diverse procedee. Uzual se aspiră sperma în pipetă de globule albe, diluată în soluție Ringer sau Joel, sau în ser fiziologic. Se numără spermatozoizii mobili

TABELUL V

Relația între fertilitate și unii indici morfologici ai spermei (după Șt. M. Milcu și M. Măicănescu-Georgescu — *Andrologie clinică*, 1970)

Denumire	Caractere morfologice	Capacitate fecundată
Multisemie	6—12 ml (volum)	subfertilitate
Parvisemie	sub 2 ml (volum)	subfertilitate ; infertilitate
Normospermie	40—250.000.000/ml	fertilitate
Hipospermie	20—40.000.000/ml	subfertilitate
Oligospermie	sub 20.000.000/ml	infertilitate
Criptospermie	sub 1.000.000/ml	sterilitate
Azoospermie	absența spermatozoizilor	sterilitate
Polispermie	peste 250.000.000/ml	infertilitate
Astenospermie	sub 40% spermatozoizi mobili	subfertilitate
Achinezie, Necrospermie	spermatozoizi imobili	sterilitate
Teratospermie	peste 30% forme anormale	subfertilitate ; sterilitate

în camera de numărat și se raportează rezultatul la numărul total. O metodă mai complicată este spermatokinezigrafia, care constă în înregistrarea fotografică a mișcării spermatozoizilor și care permite determinarea procentului de forme mobile, a tipului de mișcare, a vitezei de progresiune a spermatozoizilor.

Viteza de înaintare a spermatozoizilor se determină cronometrînd timpul în care un spermatozoid străbate în linie dreaptă distanța de 1/20 mm, în camera de numărat. Mișcarea este normală cînd spermatozoidul parcurge distanța în 1—1,9 secunde, lentă cînd depășește 2 secunde și rapidă între 0,7—0,9 secunde. Această viteză se apreciază pe o scară cu 5 trepte, după cum urmează : 0 pentru cei imobili, + pentru cei cu mișcări pe loc, ++ pentru cei leneși, cu mișcări slabe de înaintare, +++ pentru spermatozoizii cu mișcări normale de înaintare și ++++ pentru cei hiperkinetici.

În mod obișnuit, la temperatura camerei, 60—90% dintre spermatozoizi sînt mobili la o oră după recoltare. Limita inferioară a normalului este socotită a fi de 40%. Pentru a surprinde motilitatea maximă sînt necesare examinări repetate ale produsului biologic, din oră în oră, sau chiar mai des, în primele 4 ore. Aprecierea motilității : normală (normokinezie), lentă (astenospermie, hipokinezie) rapidă (hiperkinezie), absentă (akinezie, necrospermie). Akinezia se datorește mai

des proceselor de autoimunizare, cu prezența anticorpilor antispermatozoizi. Necrospermia traduce alterări testiculare severe, leziuni epididimare, influența unor factori toxici.

În expertizele medico-legale se va avea în vedere și posibilitatea adăugirii intenționate de substanțe spermicide în scopul falsificării rezultatului. Manevra de falsificare poate fi ușor descoperită prin determinarea pH-ului care devine acid. Pentru depistarea substanțelor toxice s-a propus următorul test : o picătură din sperma patologică se amestecă cu o picătură din sperma normală ; în prezența substanțelor toxice spermatozoizii mobili din sperma normală sînt rapid imobilizați. Distincția între akinezie (imobilitate temporară) și necrospermie se face prin adăugare la sperma examinată de soluții izotone (Baker, Joel, Ringer-Lacke etc.). În akinezie motilitatea reapare în 5—10'. Mai poate fi folosit testul eosină-negrosină. Eosina străbate membrana spermatozoizilor morți colorîndu-i. Negrosina se utilizează pentru contrast. Se amestecă o picătură de eosină 5% (în apă distilată) cu o picătură de spermă și o picătură de soluție de negrosină 10%. Se citește frotiul uscat. În sperma normală 90—100% dintre spermatozoizi nu se colorează ; în necrosperie se colorează toți spermatozoizii. Rezultate similare se pot obține cu albastru de tripan 2%.

O metodă fiziologică de apreciere a progresiunii spermatozoizilor este *testul post coital al lui Sims-Huhner* (vezi pg. 255 „OVAR").

Aglutinarea spermatozoizilor poate reflecta o modificare de pH, o infectare a ejaculatului, piospermie sau o reacție antigen-anticorp (anticorpi antispermatozoizi).

Morfologia spermatozoizilor: Spermatozoidul matur este format din 4 părți distincte : cap, col, piesă intermediară și coadă și are o lungime de 65 microni. Mărimea și forma prezintă la om o mare variabilitate. Se cunosc peste 60 de feluri de spermatozoizi la om. S-a încercat, de aceea, o simplificare a examenului morfologic, propunîndu-se reducerea arbitrară a tipurilor de spermatozoizi la formele cele mai obișnuit întîlnite : ovală sau normală, mare, mică, alungită, amorfă, bicefală, imatură, cu defecte ale cozii (Fig. 27).

Sperma normală conține spermatozoizi patologici în proporție de 20—30%. Formele normale cuprind și forme imature și hipermature care nu trebuie însă să depășească cifra de 10% față de spermatozoizii normali. Leucocitele, celulele epiteliale, celule ale spermatogenezii nu trebuie să depășească 2%.

În aprecierea spermogramei enumerarea și descrierea varietăților de spermatozoizi prezintă mai puțin interes pentru clinician. Important este procentul de forme anormale. Excesul de forme patologice este

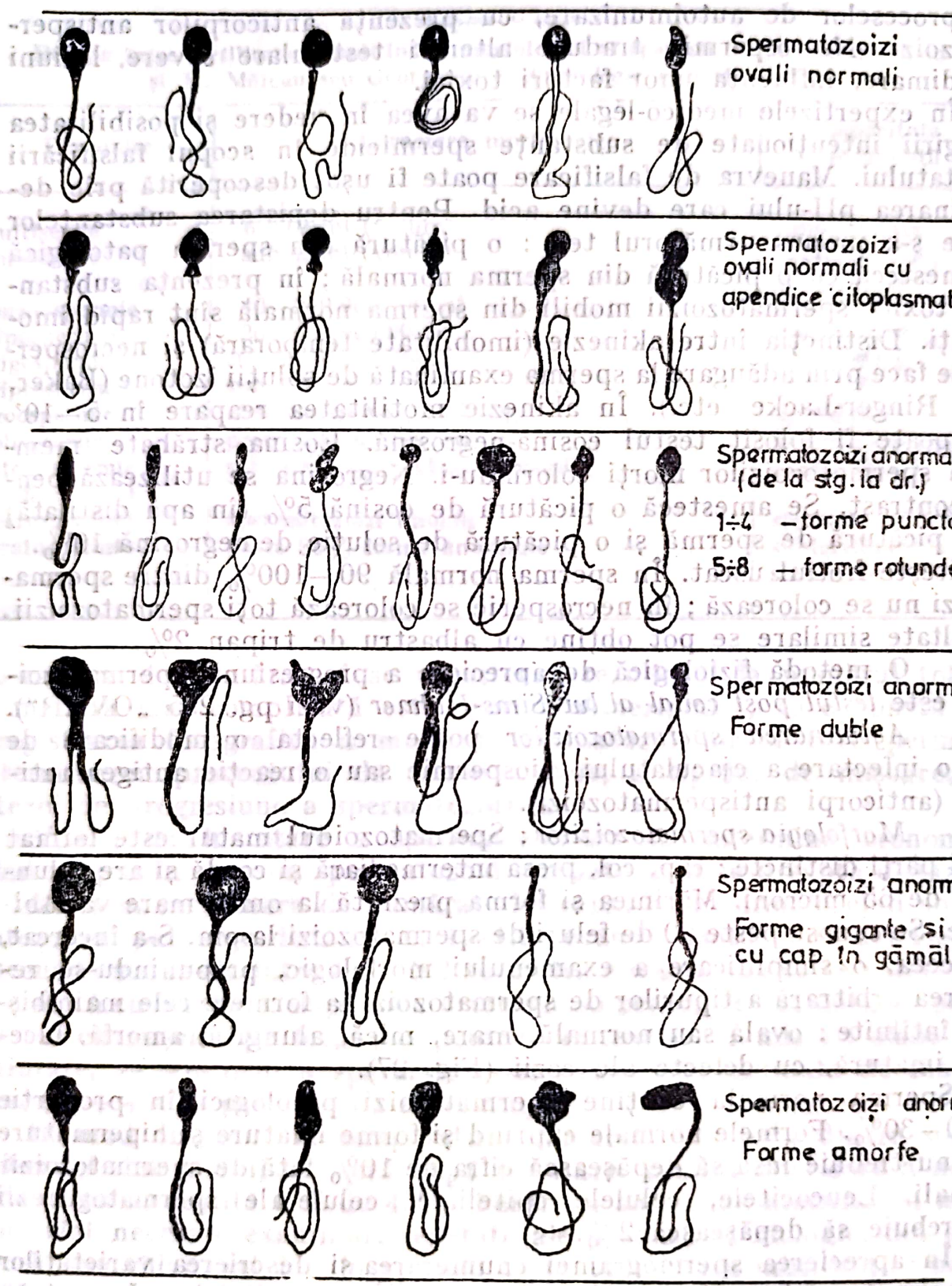


Fig. 27 Morfologia spermatozoizilor
(după Labhart — 1974)

definit ca teratospermie și este asociat de obicei cu anomalii de număr și motilitate. În aceste cazuri s-a notat o creștere a valorilor de gonadotropi, în special FSH(13).

În laboratoare specializate se fac și alte examene: teste de rezistență, determinarea fructozei, citratului și a diferitelor activități enzimatice.

Examenul spermei va fi finalizat prin întocmirea unui buletin de analiză care va sintetiza principalele date menționate anterior.

TABELUL VII

Buletin de analiză a spermei (spermogramă)

Nume . . . . . Vîrstă . . . . .

Caracter	Valori normale	Abateri de la normal
— Volum	2—5,5 ml	— crescut (multisemie) sau scăzut (parvisemie)
— pH	7,2—7,8	— aciditate sau alcalinitate pronunțată
— Aspect	opalescent, lactescent, neomogen	— fluid, transparent (azoospermii); dop gelatinos neomogenizabil; culoare roz (hemospermii), gălbui (piospermii)
— Fructoză	22,4 mg/100 ml	—
— Timp de omogenizare	10—30 minute	— absentă sau tardivă
— Nr. pe 1 ml	60.000.000 (limite: 40.000.000—250.000.000)	— azoospermie, oligo-hipo- sau polispermie
— Motilitate	60% după 4 h (limite: 40—100%)	— necrospermie, akinezie, astenospermie, hiperkinezie
— Aprecierea vitezei . .	+++ — ++++	
— Forme normale . . .	peste 80%	— exces de spermatozoizi imatur, sau hipermaturi
— Forme degenerate . .	sub 20%	— teratospermie (exces de spermatozoizi bicefali, giganți, hipercromi etc.)
— Celule germinale . .	2—5 celule la 100 spermatozoizi	— celule germinale în exces (exfoliere de spermatogonii, spermatocite, celule multinucleate, spermiofage etc.); leucocite și celule epiteliale

CONCLUZII . . . . . .

(după Șt. M. Milcu și M. Mălcănescu-Georgescu — Andrologie clinică, Ed. Acad. R.S.R 1970)

— **Biopsia testiculară**

Este un examen esenţial pentru diagnosticul sterilităţii masculine. Indicaţia absolută este dată de azoospermie cu testiculi cu volum normal, pentru a diferenţia formele secretorii (cu prognostic rezervat) de cele excretorii (tratabile chirurgical). Poate fi practicată la orice vîrstă, chiar în copilărie. Nu este indispensabilă la bolnavii cu anomalii cromozomiale ce prezintă oligo- sau azoospermie, un grad de atrofie testiculară şi valori crescute ale gonadotropilor şi nici la bolnavii cu varicocel. În ambele situaţii nu se obţin informaţii deosebite iar la prima categorie de pacienţi posibilităţile terapeutice vor fi oricum extrem de limitate sau absente în ceea ce priveşte restaurarea fertilităţii. Este, dimpotrivă, indicată la bolnavii suspectaţi de hipogonadism hipogonadotropic primar cu deficit androgenic, testiculi mici şi valori scăzute ale gonadotropilor şi testosteronului, precum şi la cei cu status androgen normal, valori hormonale normale, dar cu oligospermie severă sau moderată.

Biopsia testiculară reprezintă o intervenţie chirurgicală minoră şi poate fi practicată în condiţii de ambulator. Poate fi practicată uni- sau bilateral. Se cere o asepsie perfectă. Se face anestezie locală prin infiltraţie la nivelul cordonului spermatic a tegumentului şi a ţesutului subcutanat la locul inciziei. Se practică o incizie de 1,5 cm la nivelul feţei ventrale. Tegumentele se îndepărtează cu un retractor ocular. Se face anestezia tunicii vaginalis. Se face o incizie de 3—5 mm la nivelul albugineei, pe unde hermiază prin presiune o mică cantitate de ţesut testicular. Se excizează o piesă de 4×3×2 mm. Aceasta nu va fi comprimată, strivită. Incizia se poate face cu foarfece dar este preferabilă folosirea bisturiului. Piesa este introdusă imediat într-o soluţie de fixare. Se suturează albugineea cu un fir fin. Tunica vaginalis nu se suturează pentru a permite drenajul. Unii autori recomandă a nu se sutura nici albugineea pentru a evita durerile secundare. Pielea scrotală se suturează cu catgut. Pacientului i se recomandă repaus 1—2 zile. Pansamentul şi un suspensor vor fi menţinute timp de o săptămînă.

Pentru fixare pot fi folosite lichide Bouin, Helly, Zenker, Stieve. După 24 ore piesa este scoasă din lichidul de fixare şi conservată în alcool 70% pînă la includere în parafină şi examinare.

Examenul histologic va permite aprecierea proceselor degenerative: ale epiteliului germinal şi ale celulelor Leydig.

Constatarea unei spermatogeneze normale la un bolnav azoosperm permite diagnosticul de obstrucţie. Această constatare se corelează de obicei cu valori scăzute de testosteron şi LH normal (21). În oli-

gospermii se constată tubi cu spermatogeneză normală alături de tubi mai mici, cu fibroză peritubulară şi prezenţa de celule imature în lumen.

Uneori tubii sînt hialinizaţi, cu prezenţa cîtorva celule Sertoli anormale sau absenţa lor completă. Celulele interstiţiale sînt numeroase. Este aspectul clasic al sindromului Klinefelter şi a variantelor sale, precum şi stadiul ultim al alterărilor testiculare severe de alte cauze.

În alte situaţii se notează o oprire a spermatogenezei într-un stadiu oarecare, de obicei în stadiu de spermatocite primare sau spermatide. Celulele mature sînt puţine sau absente. În sindromul de aplazie germinală (prezenţa numai a celulelor Sertoli) tubii sînt mici şi populaţi numai de celule Sertoli. Sînt afectaţi de obicei toţi tubii. Aspectul poate fi observat la bolnavii trataţi cu medicamente citotoxice, după iradieri sau la cei la care testiculii au coborît tardiv (spontan sau chirurgical).

În testiculul imatur, prepuberal, tubii sînt mici şi conţin numai celule germinale imature (gonocite) şi celule Sertoli ai căror nuclei nu conţin nucleoli. Celulele interstiţiale nu-s dezvoltate şi sînt reprezentate de celule asemănătoare fibroblastelor. Acest aspect indică un deficit de stimulare gonadotropă. Dacă deficitul este parţial, sau dacă bolnavul a făcut tratament cu gonadotropi, se pot nota unele grade de maturaţie.

Coroborată cu spermograma şi explorările hormonale, biopsia testiculară permite un diagnostic corect şi o bună apreciere a şanselor terapeutice.

— **Anticorpii spermatici**

Infertilitatea poate fi explicată uneori de procese imunitare. În explorarea cuplurilor sterile este indicată cercetarea aglutininelor spermatice în serul femeii şi a anticorpilor imobilizatori ai spermatozoizilor în sperma bărbatului. Prezenţa aglutininelor spermatice a fost notată la 10% din femeile cu sterilitate primară (28).

Diagnosticul afecţiunilor testiculare

Hipogonadismul masculin

— *Clasificare (după A. Labhart — 1974 — modificat)*

Afecţiunea poate fi primară (hipogonadism hipergonadotropic), cu afectare directă testiculară sau secundară (hipogonadism hipogonadotropic).

1. **Hipogonadisme hipergonadotrope**

— *Insuficiență interstițială și tubulară*: sindromul de castrare precoce sau tardiv; anorhia congenitală („testicul dispărut"); atrofie testiculară totală; afectări ereditare și sindroame degenerative; antiandrogeni („castrare chimică").

— *Insuficiență tubulară*: afectări exogene — inflamații, căldură (febră, leziuni ale măduvii spinării, criptorhidism bilateral), iradiere (alfa, beta, gama), compresiuni, toxine— ; aplazia germinală (sindrom del Castillo); sindrom Klinefelter adevărat XXY și alte aberații cromozomiale; sindrom Klinefelter „fals", cromatin-negativ.

— *Insuficiență interstițială*: climacterium masculin.

2. **Hipogonadisme hipogonadotrope:**

— *Insuficiența tubulară și interstițială*: insuficiență gonadotropă izolată — „eunucoidism idiopatic" cu FSH scăzut, sindrom olfactogenital De Morsier-Kallman, pubertate întîrziată, leziuni hipotalamice, deficit gonadotrop funcțional în denutriție, caşexie, mixedem, anticorpi antigonadotropi post terapie — ; panhipopituitarism idiopatic sau prin distrucție hipofizară; adenoame prolactinice; sindrom adrenogenital; terapie cu estrogeni sau lipsă de catabolism a acestora în ciroza hepatică; hemocromatoză, talazemie.

— *Insuficiență tubulară*: pubertate precoce.

— *Insuficiență interstițială*: terapie cu testosteron, „eunuci fertili".

— *Examenele clinice și paraclinice necesare precizării diagnosticului de hipogonadism și a etiologiei sale.*

— *Anamneză*:

— Dezvoltarea pubertară: momentul începerii și derularea sa; caracterul creșterii în înălțime.

— Pilozitatea sexuală secundară: dezvoltare și cantitate, modificarea frecvenței bărbieritului.

— Sexualitate: erecții spontane sau la excitații; ejaculări (nocturne sau masturbație); performanțe sexuale (penetrație, momentul ejaculării, frecvență, tehnică); potența și fertilitatea anterioară.

— Istoric familial: vîrsta dezvoltării pubertare a fraților și părinților, cazuri de hipogonadism și infertilitate.

— Boli anterioare testiculare, medicale și chirurgicale.

— Starea de sănătate generală: consum de alcool, tabagism cronic, tratamente medicamentoase și hormonale.

Scanned with OKEN Scanner

— *Examen fizic* :

— Aspect general : aspect facial prepuberal sau hipofizar ; statura, înălţime, proporţii (morfogramă), malformaţii scheletale, distribuţia adipozităţii şi dezvoltarea musculară.

— Distribuţia pilozităţii : părul facial şi corporal ; stadiul pilozităţii pubiene (Tanner) ; starea părului capului.

— Dezvoltarea genitală : mărimea penisului, dezvoltarea scrotului, stadiul dezvoltării genitale (Tanner).

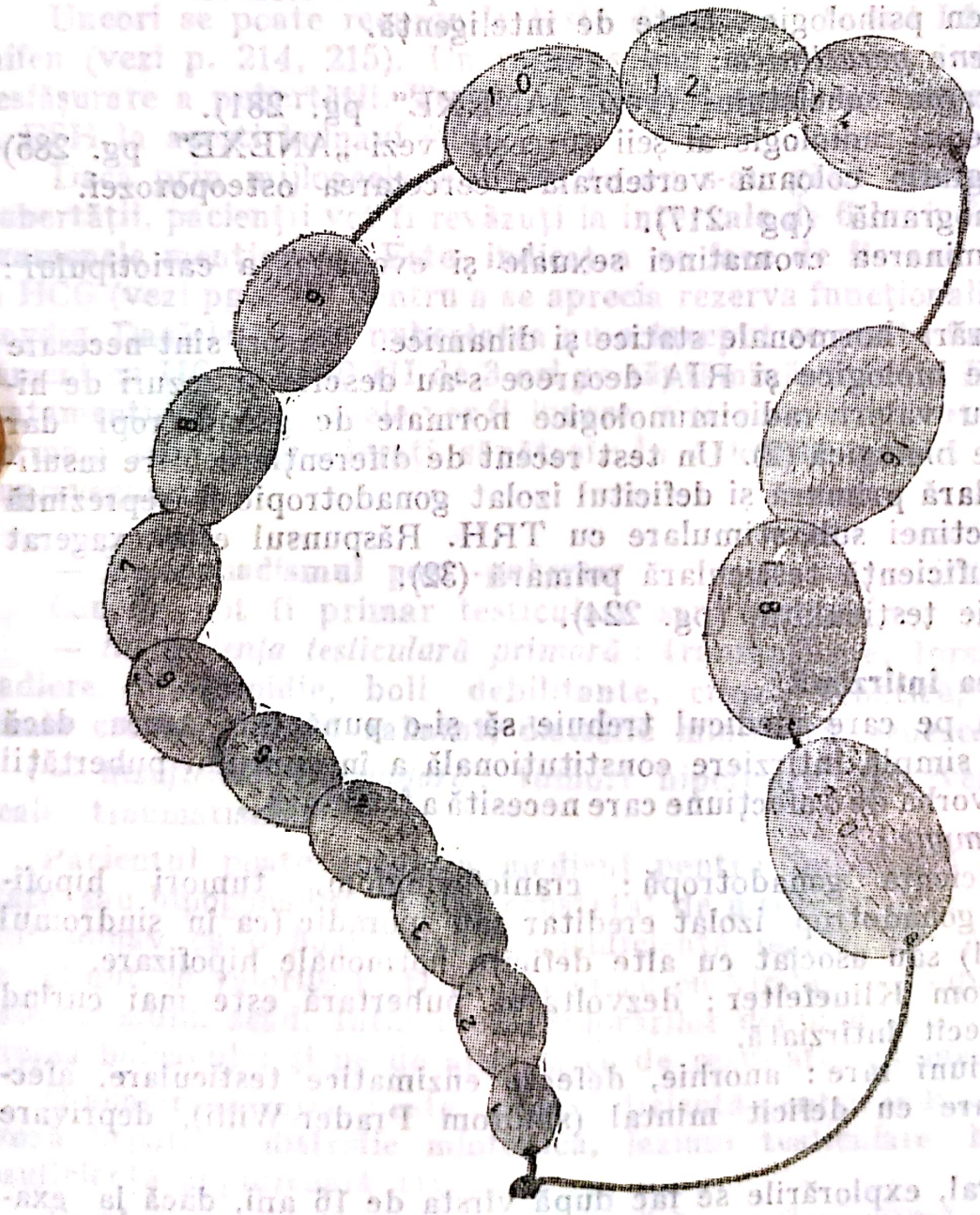


Fig. 28 Orchidometru

— Conţinutul scrotal: varicocel, anomalii testiculare şi epididimare.
— Mărimea testiculelor: determinarea cu orchidometru (Fig. 28) sau aprecierea aproximativă în cm a prostatei şi veziculelor seminale.
— Pielea: aspect, pigmentare, secreţie sudorală şi sebacee.
— Ginecomastie.
— Simţ olfactiv.
— Aspectul laringelui: mărul lui Adam, timbrul vocii.
— Alte semne: tumori, nevrite, boli hepatice cronice.
— Examen psihologic: teste de inteligenţă.
— *Examene paraclinice*:
— Maturarea scheletului (vezi „ANEXE" pg. 281).
— Examenul radiologic al şeii turceşti (vezi „ANEXE" pg. 285)
— Radiografie coloană vertebrală: cercetarea osteoporozei.
— Spermogramă (pg 217).
— Determinarea cromatinei sexuale şi eventual a cariotipului: (pg. 287).
— Explorări hormonale statice şi dinamice. Uneori sînt necesare dozări paralele biologice şi RIA deoarece s-au descris şi cazuri de hipogonadism cu valori radioimunologice normale de gonadotropi dar cu inactivitate biologică (2). Un test recent de diferenţiere între insuficienţa testiculară primară şi deficitul izolat gonadotropic îl reprezintă dozarea prolactinei sub stimulare cu TRH. Răspunsul este exagerat la cei cu insuficienţă testiculară primară (32).
— Biopsie testiculară. (pg. 224).

Pubertatea întîrziată

Problema pe care medicul trebuie să şi-o pună este aceea dacă băiatul are o simplă întîrziere constituţională a începutului pubertăţii sau dacă este vorba de o afecţiune care necesită a fi tratată.

Cauze comune:

— Insuficienţa gonadotropă: craniofaringiom, tumori hipofizare, deficit gonadotrop izolat ereditar sau sporadic (ca în sindromul olfacto-genital) sau asociat cu alte deficite hormonale hipofizare.
— Sindrom Klinefelter: dezvoltarea pubertară este mai curînd imperfectă decît întîrziată.
— Afecţiuni rare: anorhie, defecte enzimatice testiculare, afectări testiculare cu deficit mintal (sindrom Prader-Willi), deprivare emoţională.

În general, explorările se fac după vîrsta de 16 ani, dacă la examenul clinic nu se notează semne pubertare. Înainte de această vîrstă

Scanned with OKEN Scanner

explorările vor fi întreprinse numai dacă există probleme psihologice particulare (pacient sau familie).

Minimum de explorări : examenul clinic atent (anamneză și examen fizic), morfograma, radiografie selară, vîrsta osoasă, cromatina sexuală.

Chiar dacă toate aceste determinări sînt normale se poate recolta sînge pentru dozarea de testosteron, FSH și LH, care vor servi ca martori în urmărirea ulterioară.

Uneori se poate recurge la teste dinamice : testul LH-RH și Clomifen (vezi p. 214, 215). Un răspuns bun la clomifen indică o bună desfășurare a pubertății. Testul la LH-RH arată un răspuns exagerat la FSH la acești bolnavi (15).

Dacă prin mijloacele menționate nu s-au găsit cauzele întîrzierii pubertății, pacienții vot fi revăzuți la intervale de 6 luni. Se vor repeta examenele menționate. Este indicat a se face de fiecare dată un test la HCG (vezi pg. 213) pentru a se aprecia rezerva funcțională a celulelor Leydig. Dacă la 16 ani pubertatea nu a început se poate începe un tratament cu HCG (1 500 UI de 3 ori pe săptămînă, 6 luni). După oprirea tratamentului, examenele vor fi lunare. Cei ce și-au făcut o pubertate normală vor fi considerați sănătoși. În celelalte cazuri va continua supravegherea.

— **Hipogonadismul post -pubertar**

Cauzele pot fi primar testiculare sau centrale :

— *insuficiența testiculară primară* : traumatisme, torsiuni, orhite, iradiere, hipotiroidie, boli debilitante, ciroză hepatică, insuficiență renală cronică, diabet zaharat, distrofie miotonică, senescență ;

— *insuficiență secundară* : tumori hipofizare, intervenții chirurgicale, traumatisme.

Pacientul poate consulta medicul pentru impotență sau infertilitate, sau hipogonadismul este constatat de medic cu ocazia examinării unui bolnav cu o boală severă (insuficiență renală, ciroză hepatică). De reținut că valorile FSH și LH cresc cu vîrsta, în timp ce cele ale testosteronului scad. Întinderea explorărilor depinde pe de o parte de cererea bolnavului și pe de altă parte de rezultatul examenului clinic.

O anamneză corectă este uneori suficientă pentru indicarea cauzei : ciroză hepatică, distrofie miotonică, leziuni testiculare, hipotiroidie, insuficiență suprarenală etc.

Printre examenele curente se numără o reflexogramă achileană și radiografia selară, un test de toleranță la glucide.

Cînd cauza hipogonadismului nu este evidentă se va recurge la determinarea gonadotropilor şi a testosteronului. Valori scăzute de testosteron şi crescute de FSH şi LH indică originea testiculară a afecţiunii. Testul la HCG va confirma această situaţie. Cînd şi gonadotropii sînt scăzuţi, originea este hipofizară sau hipotalamică. Testele dinamice (Clomifen, LH-RH) vor stabili nivelul afecţiunii (vezi şi pg. 214, 215). Cînd se suspectează un pan-hipopituitarism vor fi practicate teste adecvate pentru evaluarea şi a celorlalţi hormoni hipofizari.

Sterilitatea masculină (vezi capitolul „STERILITATEA CONJUGALĂ")

Impotenţa

Manifestările de deficit ale activităţii sexuale masculine ce interesează frecvenţa şi/sau calitatea raporturilor sexuale sînt desemnate cu termenul de impotenţă. Deşi tot ceea ce interesează sexualitatea evocă imediat în spirit noţiunea unei intervenţii hormonale, trebuie să se înţeleagă că problema depăşeşte cu mult cadrul hormonologiei. Este cert totuşi că un număr de impotenţe sînt secundare unei insuficienţe androgenice şi interesează din această cauză endocrinologul.

În diagnosticul şi tratamentul unei impotenţe este necesară mai mult ca oriunde colaborarea interdisciplinară între endocrinolog, psihiatru, urolog, neurolog şi psiholog.

Clasificare

Din punct de vedere etiologic, impotenţele pot fi clasificate în organice şi psihogene.

Impotenţe organice

1. *Endocrinopatii* :

— Atingerea axei gonadice : origine hipofizară — tumori (adenoame prolactinice, adenoame cromofobe, craniofaringioame, tumori somatotrope), leziuni vasculare, leziuni traumatice, sechele meningoencefalitice ; origine testiculară — castrare, orhite infecţioase sau toxice, criptorhidie, disgenezii testiculare genetice, estrogenoterapie, andropauză şi senescenţă.

— Boli extragonadice : suprarenaliene, tiroidiene.

— Diabet zaharat.

— Afecţiuni ale altor organe ce antrenează dezechilibre hormonale : ciroza hepatică (lipsa de conjugare a estrogenilor).

2. *Cauze genito urinare* : ale glandului, corpilor cavernoşi sau spongioşi, uretrei etc.
3. *Cauze neurologice* : leziuni encefalice, atingeri medulare.
4. *Cauze vasculare* : sindromul Leriche.
5. *Cauze generale* : boli generale debilitante ; intoxicaţii cronice ; tratamente medicamentoase sau hormonale.

Impotenţe psihogene :

— *Impotenţe primitive* : inhibiţie neuropatică a impulsiunii sexuale; lipsa completă a instinctului sexual ; deviere profundă a polarizării sexuale.

— *Impotenţe secundare* sau reacţionale printr-un traumatism emoţional survenit pe un teren sexual fragil.

— *Diagnosticul unei impotenţe în practica medicală*

În general problema este abordată cu dificultate atît de către bolnav cît şi de medic. Polimorfismele semiologice ale deficitelor sexuale, impreciziile ce persistă asupra limitelor patologicului, complexitatea mecanismelor puse în joc, intricarea de factori somatici şi psihici constituie elemente ce fac din explorarea unei impotenţe o piatră de încercare atît pentru pacient cît şi pentru echipa interdisciplinară.

Uneori, impotenţa este un element într-un ansamblu semiologic foarte bogat. Este, mai ales, cazul impotenţelor organice. Alteori, tulburarea sexuală este în aparenţă izolată. Această formă constituie adevărata problemă.

Anamneza sexologică :

— Vechimea şi caracterul primar sau secundar al impotenţei.

— Circumstanţele de survenire : selectivă sau nu.

— Caracterele generale ale sexualităţii bolnavului şi eventual a partenerei ; calitatea relaţiilor lor afective.

— Tipul precis al deficitului sexual : astenie sexuală simplă cu rărirea raporturilor sexuale ; impotenţă globală cu pierderea libidoului ; impotenţe disociate.

Cercetarea sistematică a unei cauze organice :

— Boli organice fruste : boli hipofizare, tiroidiene, suprarenaliene — radiografie selară, reflexogramă achileană, luarea tensiunii arteriale ; boli hepatice — teste de disproteinemie, enzime, PBH; diabetul zaharat — glicemie, test toleranţă la glucoză ; boli vasculare — palpare obligatorie a femuralelor.

Scanned with OKEN Scanner

— Etiologie medicamentoasă : interogatoriu amănunțit.
— Dozajul testosteronului plasmatic și urinar.

Studiul antecedentelor, analiza semiologică precisă, examenul clinic sistematic și recurgerea la unele explorări paraclinice accesibile permit diferențierea impotențelor organice, rare, de cele psihogene.

Abordul terapeutic va fi diferit.

Ginecomastia

Grade ușoare de ginecomastie sînt obișnuite la bărbați aparent sănătoși, în special la pubertate și la vîrsta înaintată. Nuttal (1979), examinînd 306 bărbați adulți normali între 17—58 ani, găsește țesut mamar palpabil la 36%, în marea majoritate a cazurilor bilateral. După 44 de ani frecvența sa este de 57%. Ginecomastia palpabilă este un fapt obișnuit la bărbatul adult normal și de aceasta trebuie să se țină seama înainte de a o atribui unui tratament medicamentos sau unei boli.

Studiul profilului hormonal al bolnavilor arată de obicei o inflație absolută sau relativă de estradiol plasmatic plecînd de la precursori suprarenalieni (14).

Clasificarea clinică (după Labhart — 1974, modificată).

— Ginecomastia fiziologică : a nou-născutului ; pubertară, tranzitorie sau persistentă.
— Ginecomastia în endocrinopatii : hipogonadism (castrare, sindrom Klinefelter, boli hepatice, malnutriție, involuție) ; tumori testiculare ; tumori suprarenale feminizante ; hipertiroidie ; tumori hipofizare — somatotrope, prolactinice, cromofobe, cranio-faringiom ; hermafroditism.
— Ginecomastia medicamentoasă: gonadotrofine, estrogeni, testosteron, desoxicorticosteron, digitală, izoniazidă, Op'DDD (anticortizolic de sinteză), spironolactone (aldactonă), alfa-metildopa, rezerpina, amfetamina, clorpromazina, antimitotice (vincristina,) antiandrogeni, cimetidină.
— Ginecomastia în boli neendocrine : lepră ; leucemie ; boli ale sistemului nervos — ale măduvei, nervilor intercostali, siringomielie, ataxie Friedrich ; carcino-bronșic ; osteoartropatie ; uremie ; hemodializă cronică.
— Familială.
— Idiopatică.

Explorările endocrine vor permite diagnosticul tumorilor hormono secretante. În tumorile suprarenale și testiculare se găsesc valori foarte

Scanned with OKEN Scanner

mari ale estradiolului şi o supresie a LH şi FSH. Teratoamele ce secretă HCG (vezi pg. 212) produc o creştere a estradiolului, valori variabile ale testosteronului şi o supresie a FSH-ului. LH-ul poate fi inhibat sau crescut datorită reacţiei încrucişate a HCG în sistemul de cercetare folosit.

Tumorile prolactinice vor fi diagnosticate prin examenul radiologic selar şi dozarea prolactinei. O hiperprolactinemie tranzitorie a fost notată în ginecomastiile pubertare persistente (30). Bolile hepatice, renale şi pulmonare vor fi diagnosticate prin examene adecvate. Dacă la bărbatul adult sau vîrstnic nu s-a descoperit cauza, vor fi efectuate periodic radiografii toracice şi examenul sputei pentru diagnosticul carcinomului bronşic.

Criptorhidia (testicului necoborît)

În terminologia curentă termenul de „criptorhidism (testicul necoborît)" se referă la testicului incomplet coborîţi iar termenul de „testicul ectopic" se foloseşte pentru testicului ce se găseşte într-o poziţie în care nu se află niciodată în condiţii normale. În ţările de limbă germană termenul de criptorhidism indică testicul reţinut în abdomen. Sediul testicului, în parte ingvinal, în parte în scrot, este considerat ca o varietate normală. Testicului migrator sau pendulant, palpabil în regiunea ingvinală şi care poate fi uşor coborît în scrot, reprezintă de asemenea o varietate normală. Testicului ce poate fi coborît cu greu în scrot dar revine imediat în canalul ingvinal (testicul retractil) este considerat ca o formă minoră de criptorhidism (reprezintă dealtfel o indicaţie de tratament medicamentos). Incidenţa criptorhidismului este de 2—3% la naştere pentru copiii născuţi la termen şi mai mare la prematuri. La şcolari ajunge la 0,8%, iar la adulţi la 0,2—0,8%. În 10—20% din cazuri este bilaterală.

Cauza necoborîrii poate fi un deficit de gonadotropină corionică, obstrucţii anatomice sau displazii testiculare. Postpubertar, spermatogeneza este afectată, nu se găsesc deloc sau puţine forme mature în ejaculat, chiar în cazuri de criptorhidism unilateral. Secreţia de androgeni este normală sau numai puţin afectată. Valorile testosteronului plasmatic sînt normale sau uşor scăzute şi cresc după stimulare cu HCG dar mai puţin decît la normali. În ansamblu se poate vorbi de o întîrziere a maturării funcţiei endocrine a testicului în criptorhidii (6).

Secreţia gonadotropă este obişnuit crescută, datorită insuficienţei tubulare, deşi feed -back-ul negativ între secreţia de FSH şi tubii seminiferi prin intermediul inhibinei este operativ (29). Uneori se notează

însă valori normale atît ale FSH cît și ale LH iar alteori FSH crescut și LH normal (7).

Pacientul va fi examinat în poziție culcată și ridicată, camera de examinare trebuie să fie încălzită, examinarea va fi bimanuală. Eventual, pacientul va fi pus să tușească sau examinat într-o baie caldă.

Diagnosticul diferențial cu anorhia va fi făcut prin testul de stimulare cu HCG.

Testiculele palpabile în regiunea ingvinală (testicul ingvinal, retenție ingvinală) sînt mai puțin mobile. Se va suspecta o obstrucție anatomică sau o ectopie ingvinală. Alte forme de ectopie (ectopia femuralis, perinealis, penilis) sînt ușor de recunoscut prin poziția anormală a testiculului.

Pubertatea precoce

Un băiat va fi considerat cu precocitate sexuală dacă caracterele sale sexuale secundare apar înainte de 9 ani și jumătate — 10 ani.

Cauze :

— Pubertate precoce hipotalamică : idiopatică, constituțională ; afecțiuni organice ale creierului; suprapunere hormonală (în hipotiroidie și insuficiență suprarenală cronică).

— Tumori producătoare de gonadotropi : corioepitelioame, teratoame, hepatoame.

— Tumori producătoare de hormoni sexuali sau hiperplazii glandulare : sindromul adrenogenital tumoral sau enzimatic ; tumori ale celulelor Leydig.

— Administrare exogenă de hormoni : gonadotrofine corionice, androgeni sau steroizi anabolici, estrogeni.

Examenul clinic este important. În caz de leziuni ale sistemului nervos central pot fi prezente și alte semne care să indice adevărata natură a leziunii. Cînd ambii testiculi sînt măriți se suspectează o stimulare gonadotropă. Cînd testiculii sînt asimetrici, cu un testicul neregulat, se suspectează o leziune locală (corioepiteliom sau o tumoră a celulelor Leydig). Testiculii mici indică o origine suprarenaliană (tumorală sau enzimatică) sau exogenă a androgenilor. O mărire a ficatului poate indica un hepatom, cauză rară de precocitate sexuală. Mijlocul de exploatare endocrină cel mai discriminativ este reprezentat de dozarea gonadotropilor circulanți. Cînd sînt scăzuți cauza este testiculară

sau suprarenaliană, tumorală sau enzimatică. Cînd FSH şi LH au valori ca la adultul normal se suspectează o pubertate precoce adevărată idiopatică sau prin leziuni ale sistemului nervos central. Valori extrem de mari ale gonadotropilor (GUT, HCG, gonadotrofine „LH-like") se observă la pacienţi cu tumori producătoare de gonadotrofine (corioepitelioame, teratoame, hepatoame).

La pacienţii cu hiperplazie congenitală de suprarenală testul la dexametazon este pozitiv. Alte examene utile : determinarea vîrstei osoase şi dentare, morfograma, EEG, explorări neuroradiologice.

Tumorile endocrine ale testicului

— Tumori ale celulelor Leydig

Reprezintă 3% din tumorile testiculare. Clinic, este vorba de un nodul polar ferm, bine delimitat, cu un volum mic sau o hipertrofie în masă coafată de către epididim. Uneori tumora se dezvoltă în centrul testicului împingînd ţesutul sănătos iar alteori este extratesticulară evocînd un al „treilea testicul". Tumora poate apare mai tîrziu în raport cu debutul semnelor endocrine, este indoloră, uneori calcificată (11). Inconstant se constată un hidrocel simptomatic. Testiculul opus este uneori diminuat de volum. Localizările bilaterale, paratesticulare, pe testicule ectopice sînt excepţionale (5).

La copil apar semne de pseudopubertate precoce cu evoluţie lentă. La adult, ginecomastia este elementul caracteristic. Este bilaterală, cu progresie lentă, mameloanele sînt pigmentate. Uneori se notează pierderea libidoului, regresia pilară, ridicarea timbrului vocii, variaţii ale volumului prostatei, azoo- sau oligospermie, obezitate ginoidă.

17 CS sînt de obicei normali la adult şi crescuţi la copil. Cromatografic predomină androsteronul şi etiocolanolonul. DHA este normal. Estrogenii sînt, de obicei, crescuţi. În plasmă, testosteronul este scăzut la adult, paralel cu o creştere a estradiolului. La copil, testosteronul este crescut. Stimularea cu HCG sub dexametazon creşte testosteronul şi estradiolul. Valorile GUT, ale FSH şi LH sînt constant scăzute.

Testul la LH-RH dă un răspuns negativ, global sau disociat.

— Tumori ale celulelor Sertoli

Sînt de două tipuri : adenom incapsulat de tip Pick-Chevassu cu structură trabeculară ; androblastom Teilum, incapsulat, cu structură blastomatoasă.

Tumorile nu evoluează niciodată malign. Se întîlnesc în stări de criptorhidie, mai rar în pseudohermafroditismul masculin sau pe testiculul normal. Sînt ferme, adesea dure, de obicei unilaterale, dureroase uneori.

Încă nu sînt elucidate caracterele endocrine ale acestor tipuri de tumori. Se poate presupune un exces de inhibină, o modificare a producerii TeBG, a receptivităţii sertoliene pentru testosteron şi a metabolizării sale estrogenice.

— Tumori prin incluzie corticosuprarenală

Frecvent se constată incluziuni corticosuprarenaliene ectopice testiculare. Tabloul clinic poate îmbrăca aspect de:

— hiperplazie suprarenală congenitală prin defect de 11-beta sau 21-hidroxilază. Tabloul clinic este acelaşi descris la suprarenală (4);

— boală Cushing. S-au descris mai multe cazuri de recidivă a tabloului clinic de tip Cushing după suprarenalectomie totală bilaterală, unde s-a constatat prezenţă de ţesut suprarenalian hiperplazic în testiculi. S-au descris, de asemenea, cazuri de sindrom Cushing prin tumori testiculare dezvoltate pe ţesut ectopic suprarenalian.

— Tumori de origine trofoblastică

Sub denumiri diferite, coriocarcinom Waldeyer, corioepiteliom, placentom Chevassu, trofoblastom, se descriu tumorile testiculare derivate din trofoblastul primitiv, avînd o structură asemănătoare placentei şi fiind capabile să secrete gonadotrofine coriale. Au o mare malignitate pe care şi-o manifestă prin tumora testiculară uni- sau bilaterală, metastazare foarte rapidă ganglionară şi viscerală şi uneori ginecomastie foarte evolutivă (12). Diagnosticul trebuie precizat deoarece chiar în stadiul de metastazare tumora beneficiază de tratament chimic eficace (20).

Simptomele endocrine constau de obicei într-o ginecomastie evolutivă, uneori cu galactoree, involuţie a spermatogenezei. Dacă survin în perioada copilăriei apar semnele pubertăţii precoce.

Bilanţul hormonal este dominat de creşterea gonadotrofinelor corionice (vezi pg. 212), identice celor placentare. Creşterea 17 CS, a estrogenilor, a pregnandiolului este consecinţa stimulării celulelor Leydig de către gonadotrofinele în exces. Accesoriu s-a semnalat prezenţa de hormoni protidici în exces, de tip FSH, TSH, GH, lactogen placentar, calcitonină. Dozajele de alfa-fetoproteină sînt pozitive.

OVARUL

Ovarul secretă estrogeni și progesteron care provoacă maturarea și troficitatea organelor genitale feminine și caracterelor sexuale secundare, interesînd, de asemenea, metabolismul altor țesuturi. Ovarul produce, de asemenea, ovule capabile de fertilizare. Endometrul este pregătit pentru implantarea ovulului fertilizat și menținut într-o stare adecvată prin secreția de progesteron din corpul luteal format prin ruptura foliculului de Graaf. Funcția ovariană este controlată de sistemul gonadotrop hipotalamo-hipofizar (vezi pg. 17 „HIPOFIZA") (Fig. 29).

Examenul curbelor medii a gonadotropilor hipofizari și a hormonilor ovarieni arată că ziua de debut a unui ciclu secretor diferă de la un hormon la altul (23). Studiul funcției endocrine ovariene va trebui să țină cont de acest fapt, orice determinare hormonală trebuind să fie raportată la momentul ciclului cînd aceasta s-a efectuat.

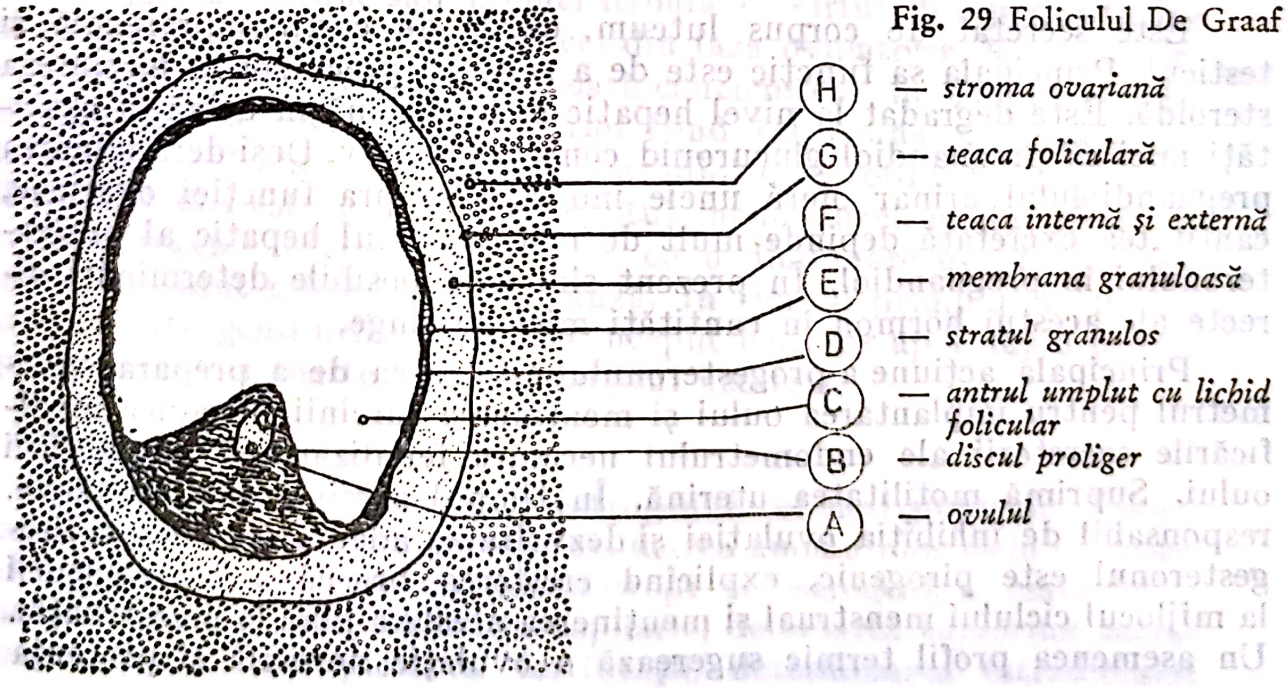


Fig. 29 Foliculul De Graaf

Hormonii ovarieni. Generalităţi

Estrogenii

Sînt secretaţi de către celulele tecii interne şi cele ale stratului granulos (stratum granulosum). Estrogenii produşi de ovar sînt: 17-beta-oestradiolul, oestrona şi oestriolul, ultimul metabolit ireversibil al primului şi cu efecte mai reduse pe endometru. Toţi cei 3 estrogeni circulă în sînge legaţi de proteine şi sînt excretaţi la nivel hepatic şi renal în special sub formă conjugată cu acid glicuronic şi acid sulfuric. Conjugarea are loc la nivelul ficatului.

Estrogenii sînt responsabili de iniţierea şi menţinerea maturităţii organelor genitale feminine şi a caracterelor sexuale secundare. Estrogenii împreună cu progesteronul sînt responsabili de menţinerea şi controlul menstruaţiei normale. Estrogenii stimulează creşterea, dar excesul lor induce o statură mică din cauza fuziunii premature a epifizelor. Reduc activitatea glandelor sebacee. Sînt responsabili de distribuţia caracteristică a grăsimii la femeie. Estrogenii inhibă secreţia FSH. În doze mari produc retenţie sodată şi hidrică. În doze farmacologice pot determina tumefieri dureroase mamare, hemoragii uterine disfuncţionale, greţuri, vărsături.

Progesteronul

Este secretat de corpus luteum, dar şi de corticosuprarenală şi testicul. Principala sa funcţie este de a servi ca precursor în biosinteza steroidă. Este degradat la nivel hepatic şi se elimină în urină în cantităţi mici ca pregnandiol glucuronid conjugat inactiv. Deşi determinarea pregnandiolului urinar oferă unele indicaţii asupra funcţiei ovariene, cantitatea excretată depinde mult de metabolismul hepatic al progesteronului în pregnandiol. În prezent sînt însă posibile determinări directe ale acestui hormon în cantităţi mici de sînge.

Principala acţiune a progesteronului este aceea de a prepara endometrul pentru implantarea oului şi menţinerea sarcinii. Produce modificările secretorii ale endometrului necesare fertilizării şi implantării oului. Suprimă motilitatea uterină. În timpul sarcinii este, în parte, responsabil de inhibiţia ovulaţiei şi dezvoltarea adecvată a sînilor. Progesteronul este pirogenic, explicînd creşterea bruscă a temperaturii la mijlocul ciclului menstrual şi menţinerea acesteia pînă la menstruaţie. Un asemenea profil termic sugerează o ovulaţie normală şi prezenţa

unui corp luteic funcţional. Printre efectele nedorite ale progesteronului se menţionează acneea, dureri mamare, reducerea fluxului menstrual, icter cholestatic, virilizare a fetusului femel.

Androgenii

Sînt secretaţi la nivelul stromei ovariene. În mod normal aceştia, îndeosebi androstendionul, sînt secretaţi în cantităţi foarte mici de către ovar. Semnificaţia lor fiziologică este incertă. Secreţia ovariană de androgeni este puternic crescută în ovaropatia polichistică şi unele tumori (arenoblastomul de exemplu).

Explorarea funcţiei ovariene

Explorări directe

1. Dozarea estrogenilor

După stabilirea ciclului menstrual, valorile estrogenilor suferă o evoluţie bifazică, cu nivelul cel mai scăzut în perioada menstruală (fig. 30). Un vîrf (peak) estrogenic se notează la jumătatea ciclului şi este desemnat ca „peak ovulator". Un al doilea vîrf apare în ultima parte a ciclului („faza luteală sau premenstruală"). Vîrful din perioada luteală este în general mai redus decît cel din faza ovulatorie. Nivelele relative ale celor 3 estrogeni cresc şi coboară concomitent în timpul ciclului menstrual, nivelul excreţiei de estriol fiind totdeauna mai mare sau egal cu cel al estronei. Excreţia de estradiol este totdeauna mai mică decît ceilalţi doi estrogeni. La începutul menopauzei, modul ciclic de excreţie estrogenă începe să fluctueze, cu o diminuare eventuală spre un nivel constant scăzut la menopauză. În timpul primului trimestru de sarcină, estrogenii urinari cresc la început lent, iar apoi rapid pentru a ajunge la valori foarte mari la sfîrşitul acesteia.

Estradiolul plasmatic (E_2)

— *Semnificaţie clinică*: Este estrogenul cel mai puternic. Determinarea sa în plasmă poate permite evaluarea anomaliilor ciclului menstrual datorate deficitului de gonadotropi şi estrogeni, a maturităţii sexuale la femeie, a feminizării în copilărie, detectarea tumorilor estrogeno-secretoare. În explorarea fertilităţii, determinarea estradiolului

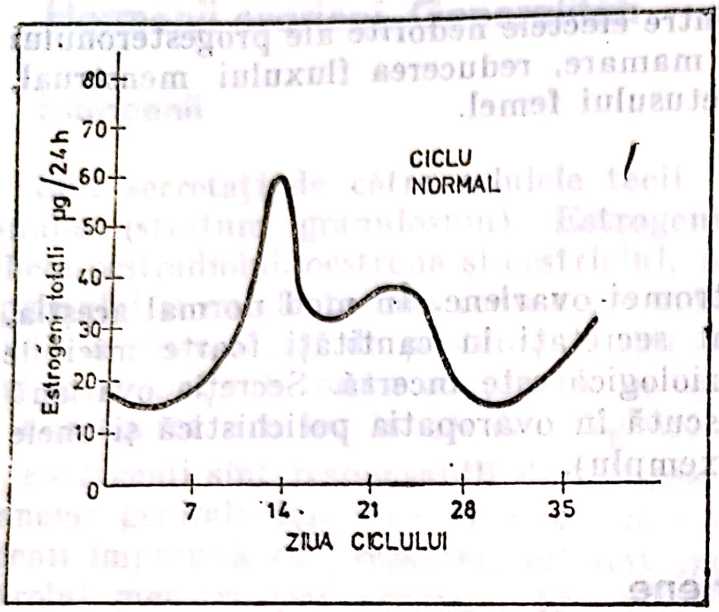


Fig. 30 Excreţia estrogenilor în timpul ciclului normal

poate permite stabilirea momentului şi a perioadei optime pentru concepţie. Valorile sale pot fi crescute în ginecomastie şi ciroză.

— *Metodă de dozare*: Se face mai întîi extracţia estrogenilor din ser. După purificare şi separare cromatografică de estronă şi estriol, estradiolul plasmatic este cantificat prin tehnică RIA (radioimunologică).

— *Valori normale* (32): Adulţi: femei—zilele 1—10 ale ciclului 26—68 pg/ml, 11—20 ale ciclului 50—186 pg/ml, 21—30 ale ciclului 73—149 pg/ml; bărbaţi — 12—34 pg/ml. La copiii sub 6 ani valorile E_2 sînt de 3—10 pg/ml. La băieţii de peste 6 ani valorile sînt adesea ca la adult. La fetele de peste 6 ani valorile cresc treptat spre nivelul de la adulte.

Recoltarea pentru trimitere la laborator: 5 ml ser sau plasmă heparinizată, separată imediat de celule şi îngheţată.

Estrogenii totali urinari

— *Semnificaţie clinică*: Valori estrogenice scăzute pot fi datorate ageneziei ovariene, tulburărilor ovariene primare, disfuncţiilor hipofizare, altor tulburări metabolice. Hipoestrogenismul se caracterizează prin absenţa ovulaţiei şi a funcţiei corpului luteic, maturare sexuală inadecvată sau regresie a caracterelor sexuale apărute, neapariţia sau încetarea menstrelor, sterilitate. Hipofuncţia hipofizară şi a corticosuprarenalei poate, de asemenea, determina valori scăzute estrogenice. Valori estrogenice crescute se constată în special în tumorile ovariene. Acestea sînt relativ frecvente, avînd caracter chistic sau solid. Multe dintre aceste tumori nu determină alte tulburări endocrine decît cele datorate distrucţiei ţesutului ovarian. Dintre tumorile solide, cele ale granuloasei şi cele tecale sînt mai frecvente. Tumorile chistice reprezintă aproximativ 2/3 din toate tumorile ovariene. Tumorile granuloasei sau ale tecii interne pot determina (dacă apar la fetiţe) pubertate precoce prin secreţia crescută de estrogeni. În alte situaţii, ovarul

este stimulat în totalitate, printr-o dereglare hipotalomo-hipofizară. Toate funcţiile ovarului vor fi crescute, vor apare ovulaţii precoce şi corpi luteici. Valorile estrogenice vor fi mari, dar în urină se va găsi şi pregnandiol. Alteori sursa unor cantităţi crescute de estrogeni este reprezentată de tumori sau hiperplazie corticosuprarenală.

— *Metode de dozare* : Metodele biologice sînt sensibile, traducînd bine activitatea estrogenică. Dificultatea de a obţine animalele necesare împiedică însă folosirea lor în explorarea clinică curentă. Determinările chimice sînt dificile din cauza cantităţilor mici de hormoni din urină şi a posibilei interferenţe cu alte substanţe. Frecvent se utilizează metoda sprectrofotofluorimetrică cu purificare prealabilă prin filtrare în gel. Metoda este specifică, sensibilă şi precisă, sensibilitatea sa fiind de ordinul a 5 micrograme în 24 ore.

— *Valorile normale* (32) ale estrogenilor totali variază de-a lungul ciclului menstrual şi se modifică net în sarcină şi la menopauză. Femei negravide : în faza preovulatorie 5—15 μg/24 h, faza ovulatorie 24—100 μg/24 h, faza luteală 18—80 μ/24 h ; femeile în postmenopauză : sub 10 μg/24 h ; în timpul sarcinii valorile cresc la cifre de ordinul a 45 mg/24 h. Valorile relative ale concentraţiei celor 3 fracţiuni în urinele de la femeile negravide nu au mare importanţă.

Recoltarea urinelor : Se recoltează urina din 24 ore, se determină volumul exact şi se păstrează pentru dozare o cantitate de 100 ml (acest procedeu nu-i recomandabil pentru urinele din sarcină datorită cantităţilor mari de estriol). Urina se acidifică cu acid acetic glacial la un pH de 3—5.

Estrona sulfat în plasmă şi urină

Sulfatul de estronă este metabolitul major al estronei şi estradiolului şi este din punct de vedere cantitativ cel mai important estrogen în plasma periferică. Prin metodă radioimunologică valorile sale plasmatice sînt de 972 ± 79 pg/ml în faza foliculară şi de 1 806 ± 160 pg/ml în faza luteală. Excreţia urinară este de 5,1—18,7 μg/24 h la femeile negravide (30).

Estriolul placental (sarcină)

— *Semnificaţie clinică* : Excreţia estrogenică urinară creşte progresiv, în timpul sarcinii ajungînd la valori foarte mari la sfîrşitul perioadei de gestaţie. Principalul estrogen din timpul sarcinii, din punct de vedere cantitativ, este estriolul. În timpul ciclului menstrual normal valorile acestuia sînt de ordinul microgramelor, iar după săptămîna a 16-a de sarcină ajung la miligrame. Determinarea estriolului

Scanned with OKEN Scanner

urinar are valoare mare clinică, ca un parametru al integrității complexului feto-placental. Se atrage atenția că sînt necesare minimum două determinări în zile diferite pentru a putea aprecia o eventuală insuficiență placentală.

— *Metode de dozare*: Determinarea poate fi făcută în ser, plasmă sau urină. Pentru sînge, după o prealabilă extracție se aplică metode radioimunologice. Pentru urină, după hidroliză și extracție se folosește o metodă gaz cromatografică.

— *Valori normale*: Ser: 29—32 săptămîni sarcină 3—17 ng/ml estriol, 33—36 săptămîni sarcină 5—21 ng/ml estriol, 37—40 săptămîni sarcină 6—25 ng/ml estriol; urină: 16 săptămîni sarcină pînă la 3 mg/24 h, 20 săptămîni sarcină 1—9 mg/24 h, 24 săptămîni 4—12 mg/24 h, 28 săptămîni 5—17 mg/24 h, 32 săptămîni 6—22 mg/24 h, 36 săptămîni 8—32 mg/24 h, 40 săptămîni 9—37 mg/24 h.

Medicamente ce pot interfera cu estriolul placental: ampicilina, formaldehida, hidroclorotiazida, insulina, corticosteroizii. Unele afecțiuni determină o scădere a excreției de estriol: anemia, malnutriția, pielonefritele, hemoglobinopatiile.

Recoltarea produselor biologice: ser sau plasmă — 2 ml; urină — 100 ml din urina de 24 ore acidifiată cu acid acetic glacial la un pH de 3—5.

Clearance-ul renal al estronei și estradiolului

Wright și colab. (1978) au pus la punct o metodă specifică radioimunologică de determinare a estronei și 17-beta estradiolului atît în plasmă cît și în urină. Aceasta permite calculul ratei clearance-ului renal a celor doi hormoni. Pentru estronă valorile sînt de 0,71 ± 0,058 ml/min în faza foliculară și de 1,26 ± 0,35 ml/min în faza luteală. Pentru estradiol se dau cifre de 0,44 ± 0,055 ml/min în faza foliculară și 0,29 ± 0,043 ml/min în faza luteală. Clearance-urile celor doi hormoni sînt foarte corelate.

2. Progesteronul

Determinarea progesteronului plasmatic

— *Semnificația clinică*: Determinarea progesteronului plasmatic este indicată pentru: a stabili prezența corpului luteic funcțional sau a indica funcția celulelor luteale; a confirma informațiile date de curba termină asupra ovulației și formării corpului luteic; a oferi o indicație asupra zilei ovulației; a evalua starea funcțională a corpului luteic în caz de inferitlitate; a cerceta funcția placentală în timpul sarcinii.

Pentru a aprecia formarea și starea funcțională a corpului luteic dozarea progesteronului trebuie să se facă la jumătatea fazei foliculare (zilele 5—10) și a fazei luteale (zilele 19—23) în cazul ciclurilor menstruale normale. Pentru a afla ziua ovulației dozările vor fi făcute alternativ în zilele 10—12—14—16 ale ciclului menstrual.

— *Metodă*: Se utilitează principiul legării proteice competitive. Specificitatea testului se bazează pe extracția selectivă a progesteronului din plasmă și pe legarea sa specifică de către CBG (corticosteroid-binding globulină).

Valorile normale: Femei: faza foliculară — sub 1 ng/ml; faza luteală — cel puțin 3 ng/ml periovulator, cu o creștere continuă în zilele următoare, valoarea maximă (peak) de la mijlocul fazei luteale putînd excede 20 ng/ml; sarcină — valori între 15—50 ng/ml în primul trimestru. Valorile continuă să crească în timpul gestației, ajungînd în trimestrul al 3-lea între 80—200 ng/ml. Bărbați: sub 1 ng/ml.

Recoltare: Se recoltează 3 ml plasmă heparinizată. Produsul este stabil 7 zile fără refrigerare.

Determinarea pregnandiolului urinar

— *Semnificație clinică*: Pregnandiolul este cel mai important metabolit urinar al progesteronului. Excreția pregnandiolului în urină reflectă secreția progesteronului de către ovar sau placentă. Excreția sa este crescută cînd producerea de progesteron este mare și scăzută în insuficiența luteală sau insuficiența placentală.

— *Metode de dozare*: S-au propus multiple metode de dozare. Imperfecțiunile acestora explică multitudinea lor. Printre altele se folosește metoda cromatografică (32).

— *Valori normale*: Femei negravide: o creștere a pregnandiolului se notează 24 ore după ovulație și va continua să crească timp de 3—10 zile odată cu dezvoltarea corpului luteic. Degenerarea corpului luteic și începutul menstrei determină o scădere precipitată a pregnandiolului urinar. Valorile, de-a lungul ciclului menstrual, pot fi considerate următoarele: faza proliferativă — 0,5—1,5 mg/24 h; faza luteală — 2—7 mg/24 h. În postmenopauză valorile sînt de 0,2—1,0 mg/24 h. În cursul sarcinii valorile cresc treptat pînă în săptămîna 32, apoi scad: în săptămîna a 16-a de sarcină valoarea pregnandiolului urinar este de 5—21mg/24 h, a 20-a de 6—26mg/24 h, a 24-a de 12—32mg/24 h, a 28-a de 19—51 mg/24 h, a 32-a de 22—66 mg/24 h, a 36-a de 13—77 mg/24 h, a 40-a de 23—63 mg/24 h.

Pentru dozare se reține 100 ml din urina colectată în 24 ore. Urina se acidifică cu acid acetic glacial la un pH de 3—5.

Scanned with OKEN Scanner

3. Explorarea funcției androgenice la femeie

Complexitatea metabolismului androgenilor, dubla lor origine, transformările pe care le suferă în ficat și metabolismul lor tisular explică multitudinea explorărilor propuse și dificultatea interpretării lor.

— *17-cetosteroizii* (vezi pg. 164).

Sînt totdeauna crescuți în sindroamele tumorale și hiperplaziile suprarenaliene. Valorile normale nu permit totuși a se infirma o suspiciune de hiperproducție androgenică. Valorile 17 CS nu depind în exclusivitate de abundența testosteronului pus în circulație.

— *Testosteronul conjugat urinar* (normal = 3,3 μg/24 h) care provine din conversia hepatică a androstendionului ar fi un indiciu mai fidel al producerii de testosteron.

— *Androstendiolul conjugat urinar* (normal = 17 ± 6 μg/24 h), metabolit hepatic al testosteronului, ar fi, de asemenea, mai semnificativ.

— *Pregnantriolul* este în general crescut în hiperandrogeniile suprarenaliene dar cu variații și excepții.

— *Testosteronul plasmatic* este un indice util numai atunci cînd se poate calcula nivelul de producere și claerance-ul (coeficientul de epurare plasmatică). Numai valorile mari trebuie luate în considerație Concentrația testosteronului aparent liber ar reprezenta un indice mabun de androgenicitate decît testosteronul total (28).

— *Dihidrotestosteronul plasmatic* este mai constant crescut decît testosteronul în sindroamele distrofice ovariene.

— *Probe dinamice*: stimulare cu ACTH (vezi pg. 167); frenarea cu dexametazon (vezi pg. 171); testul de frenare cu DXM și stimulare cu HCG (Jayle) (vezi pg. 259).

4. Dozarea (HCG)

Principiu: Hormonul corionic gonadotrop, denumit prolan B pentru a-l diferenția pe prolanul A (gonadotropi hipofizari), este util de dozat pentru: diagnosticul de sarcină, supravegherea sarcinii, aprecierea eventualei prezențe de țesut sinciție-trofoblastic placental (chorioepitelioame). Dozarea se poate face prin metode biologice sau imunologice. Metodele biologice au fost practic înlocuite de metode imunologice. Acestea din urmă sînt bazate pe reacții HCG— ser anti HCG. Testul Pregnosticon (Organon) are la bază o hemaglutinare pasivă utilizînd hematii pe care s-au fixat HCG aglutinate normal pe ser anti HCG. Această aglutinare nu se mai produce în prezența unui alt HCG introdus în mediu. Testul servește diagnosticului imunologic de sarcină dar este puțin precis pentru dozaje cantitative. Metoda ra-

Scanned with OKEN Scanner

dioimunologică este mai mult folosită în prezent. Recent au fost descrise metode de înaltă sensibilitate (1).

Probe de dozat :

— *Urina* : pentru cercetări calitative se va recolta urina de la prima micţiune de dimineaţă ; pentru cercetări cantitative sînt necesare urini din 24 ore colectate pe conservant. Laboratorului îi va fi trimisă o cantitate de 50 ml.

— *Plasmă sau sînge heparinizat,* centrifugate şi congelate : 2 ml pentru metoda radioimunologică.

Valori normale : (exprimate în UI/1 de urină sau ml de plasmă) :

— *În plasmă* : Valori detectabile 9 zile după ovulaţie (aproximativ 20 UI) ; 140 UI/ml între săptămîna 8—15 ; 150 UI/ml începînd din săptămîna 20 ; 400 UI/ml în luna a 9-a.

— *În urină* : către săptămînile 5—6 valorile sînt de 1 500—15 000 UI/1 ; valorile se dublează apoi din 2 în 2 săptămîni pentru a atinge un maxim către săptămînile 9—10 ; ajung la 24 000 UI/1 în săptămînile 10—16 ; valorile scad brusc din săptămîna 18 şi rămîn stabile pînă la sfîrşitul sarcinii, între 3 000—30 000 UI. După naştere valorile scad brusc.

În patologie : înaintea săptămînii a 13-a : 100—500 UI/1 — fetus mort ; 500—800 UI/1 — sarcină tubară ; 500 — 2 000 UI/1 — hipovitalitate fetală ; 20 000— 60 000 UI/1 — sarcină gemelară ; peste 60 000 UI/1 — molă hidatiformă, chorioepiteliom.

Explorări indirecte

Pe lîngă explorările hormonale directe, funcţia ovariană poate fi apreciată prin studiul modificărilor la nivelul receptorilor : vagin, endometru, col, sau prin modificările temperaturii bazale.

1. Frotiul vaginal hormonal

(Frotiul cito hormonal — FCH).

Tehnică

Frotiul vaginal poate fi recoltat şi studiat fie pentru citire imediată, fie pentru studiu ulterior.

Citire imediată : recoltare şi apoi diluare într-o picătură de ser fiziologic pe o lamă curată ; unii preferă utilizarea unui lichid colorat (albastru de metil, violet de metil). Cu oarecare obişnuiţă analiza imediată — în cîteva minute — este adesea suficientă.

Scanned with OKEN Scanner

Studiu după fixare : fixarea se face fie prin vaporizare cu ajutorul unui lac, fie într-un amestec în părţi egale de alcool şi eter sulfuric. Colorarea se face prin metoda Shorr sau Papanicolau.

Unii factori împiedică o bună apreciere a impregnării hormonale : procese infecţioase (vaginite : aglomeraţii de leucorite), parazitare (trichomoniaza), micotice, traumatisme mecanice sau chimice (injecţii), spălături cu săpun etc.

Celulele vor fi apreciate după mărimea şi morfologia lor. Mărimea va fi raportată la aceea a unei hematii. La o mărire ×400, o hematie măsoară aparent aproximativ 2,5 mm (Fig. 31).

Luînd ca unitate etalon dimensiunea unei hematii, celulele pot fi clasate în :

— Celule bazale : interne — diametru = 2 unităţi/nucleu superior unităţii ; externe — diametru = 3 unităţi/nucleu = o unitate.

— Celule superficiale : intermediare — diametru = 4 unităţi/nucleu excentric, egal sau inferior unităţii, uneori foarte mic ; superficiale (stricto sensu) — diametru = 5—9 unităţi/nucleu foarte mic, dens, eventual pulverizat sau absent.

Morfologia

— Rotunde : celulele provin dintr-un strat cu atît mai profund cu cît conturul lor se apropie mai mult de un cerc perfect. Bazalele externe tind spre o formă eliptică, intermediarele sînt net alungite şi ovalare, cu o extremitate mai voluminoasă decît cealaltă ; li se mai spune celule „naviculare“ asemănîndu-se cu o barcă.

— Celule cu margini unghiulare : este marca celulelor gata a se descuama. Celulele superficiale pentagonale sau hexagonale sînt uneori plicaturate. Unele celule intermediare şi-au pierdut deja curbura regulată a periferiei şi tind către aspectul de poligon. Unghiurile sînt totuşi încă incerte, rotunjite. Şi intermediarele pot fi plicaturate.

— Colorarea, pe frotiuri fixate, permite calcularea „indicelui euzinofilelor“ care traduce cantitatea celulelor colorate în roşu. Sînt elemente superficiale, cu nuclei mici şi denşi. Indicele acestui tip de nuclei („indice cariopicnotic“) este, în mare, paralel celui a eusinofilelor.

Tipuri de frotiu :

— *Absenţa acţiunii hormonale* : frotiul este sărac, numai cu celule „rotunjite“, cu atît mai rotunjite, mai mici şi cu nucleu mai mare, cu cît carenţa este mai profundă. Frotiul este „murdar“, presărat de leucocite.

— *Administrarea de estrogeni* face să dispară leucocitele şi să apară celule din ce în ce mai „superficiale“. Într-un ciclu menstrual normal

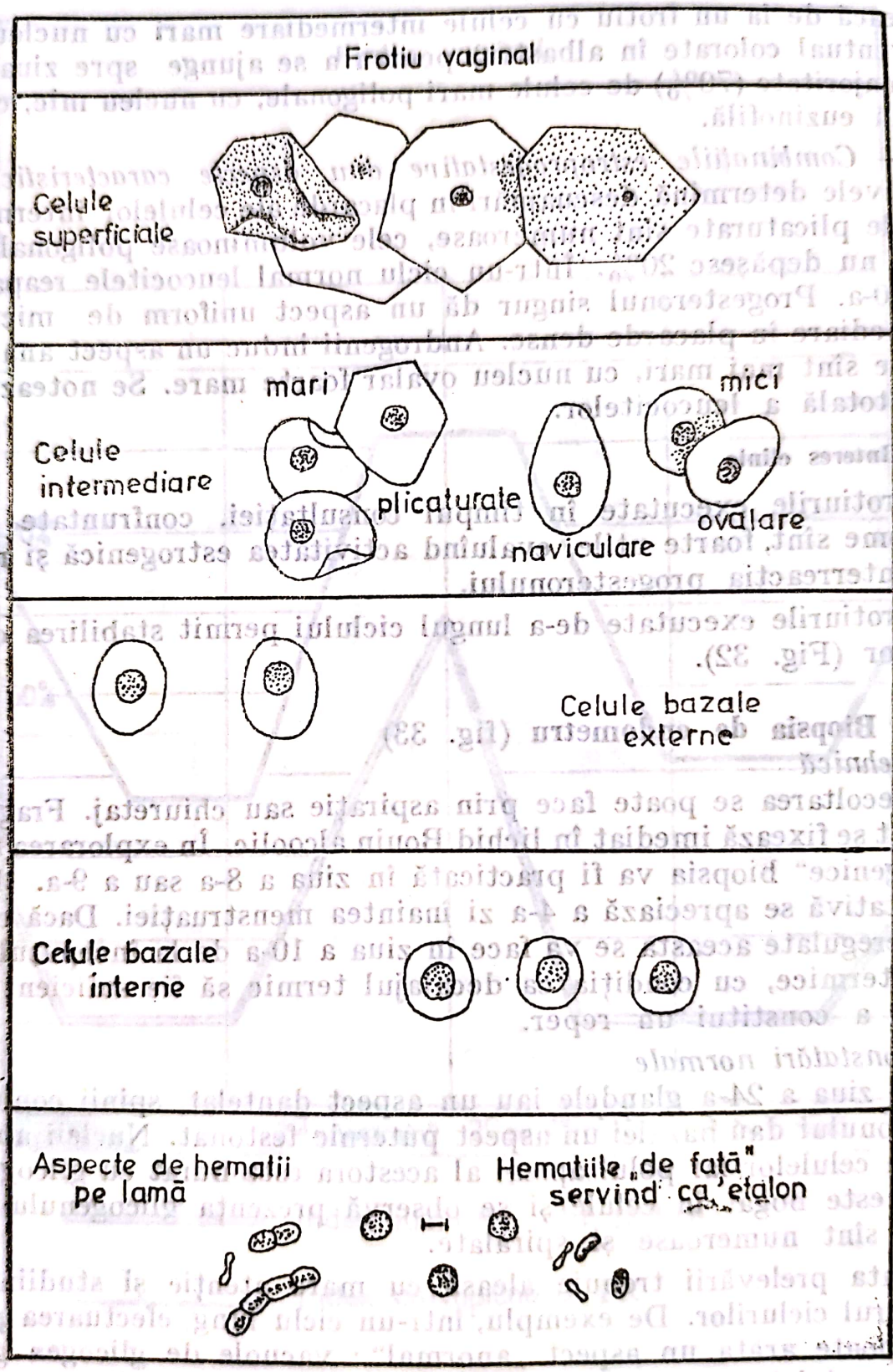


Fig. 31 Frotiul cito-hormonal
(după Malinas și Favier, 1978)

se pleacă de la un frotiu cu celule intermediare mari cu nucleu mare (şi eventual colorate în albastru) pentru a se ajunge spre ziua a 12-a la o majoritate (70%) de celule mari poligonale, cu nucleu mic, cu citoplasmă euzinofilă.

— *Combinaţiile estroprogestative dau aspecte caracteristice.* Progestativele determină descuamări în placarde ale celulelor intermediare. Celulele plicaturate sînt numeroase, cele voluminoase poligonale (euzinofile) nu depăşesc 20%. Într-un ciclu normal leucocitele reapar spre ziua 20-a. Progesteronul singur dă un aspect uniform de mici celule intermediare în placarde dense. Androgenii induc un aspect analog dar celulele sînt mai mari, cu nucleu ovalar foarte mare. Se notează o absenţă totală a leucocitelor.

—Interes clinic

Frotiurile executate în timpul consultaţiei, confruntate cu alte simptome sînt, foarte utile, evaluînd activitatea estrogenică şi recunoscînd interreacţia progesteronului.

Frotiurile executate de-a lungul ciclului permit stabilirea curbelor indicilor (Fig. 32).

2. Biopsia de endometru (fig. 33)

Tehnică

Recoltarea se poate face prin aspiraţie sau chiuretaj. Fragmentul recoltat se fixează imediat în lichid Bouin alcoolic. În explorarea funcţiei „estrogenice" biopsia va fi practicată în ziua a 8-a sau a 9-a. Funcţia progestativă se apreciază a 4-a zi înaintea menstruaţiei. Dacă ciclurile sînt neregulate aceasta se va face în ziua a 10-a de la începutul ascensiunii termice, cu condiţia ca decalajul termic să fie suficient de net pentru a constitui un reper.

Constatări normale

În ziua a 24-a glandele iau un aspect dantelat, spinii conjunctivi ai corionului dau bazalei un aspect puternic festonat. Nucleii au sediul la baza celulelor iar polul apical al acestora este burat cu glicogen. Corionul este bogat în celule şi se observă prezenţa glicogenului. Arteriolele sînt numeroase şi spiralate.

Data prelevării trebuie aleasă cu mare atenţie şi studiind bine caracterul ciclurilor. De exemplu, într-un ciclu lung, efectuarea pretimpurie poate arăta un aspect „anormal" : vacuole de glicogen grupate la baza celulelor, stromă săracă în celule şi lipsită de glicogen. Invers, o reacţie predeciduală cu zone de necroză şi infiltraţii de polinucleare

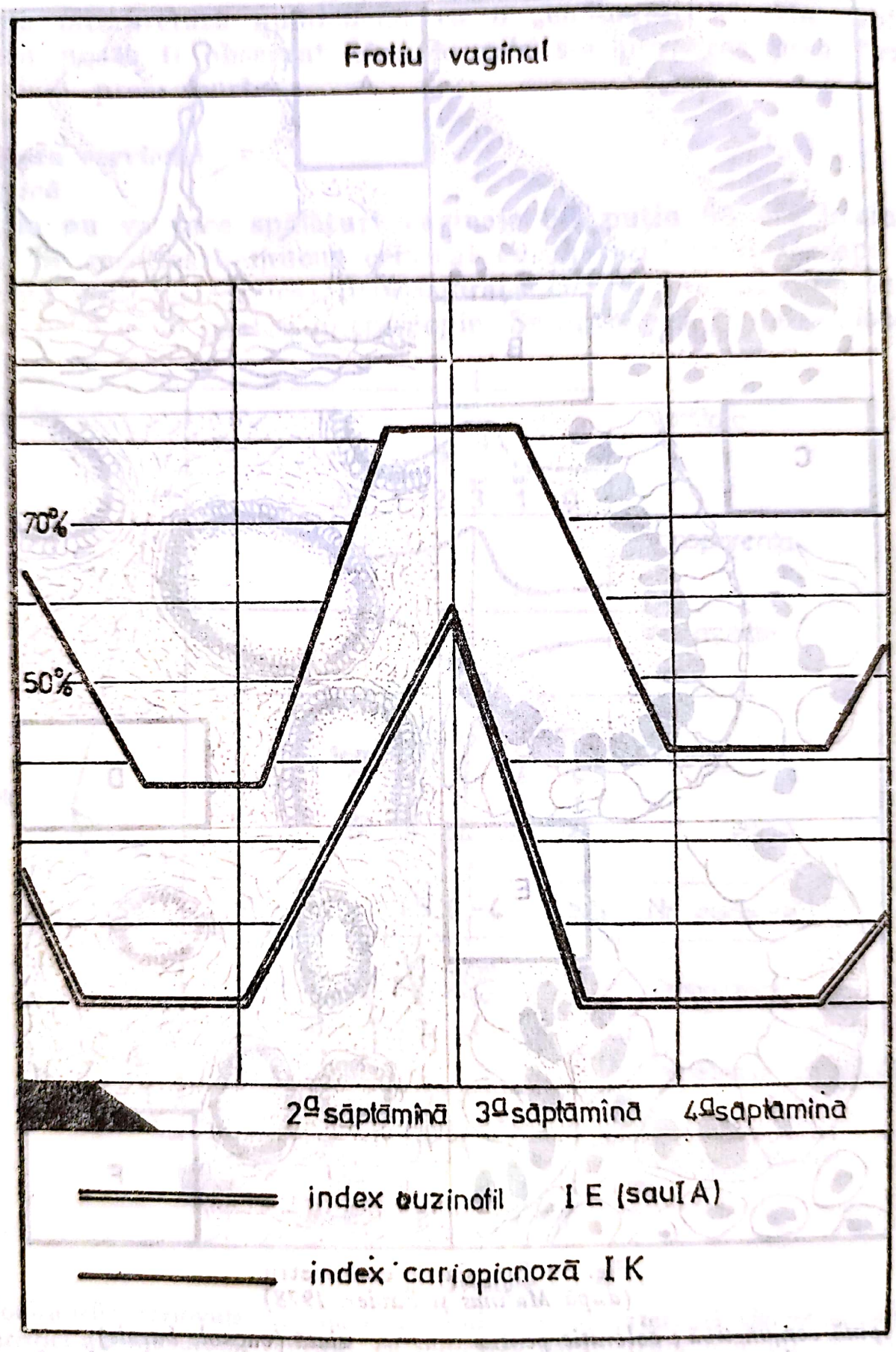


Fig. 32 Variațiile citologiei vaginale în cursul ciclului menstrual *(după Malinas și Favier, 1978)*

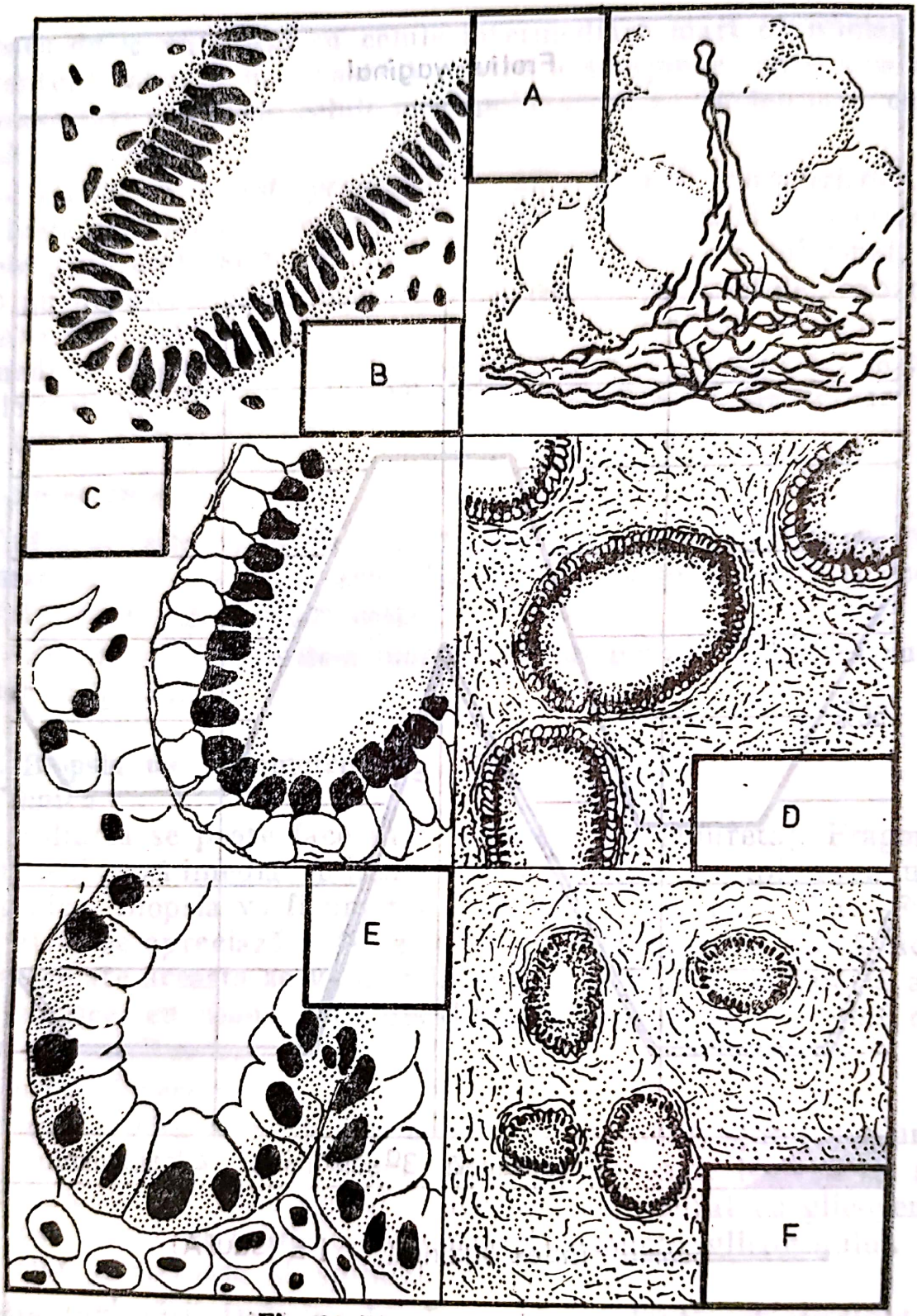


Fig. 33 Biopsia de endometru
(după Malinas și Favier, 1978)

A — spină conjunctivă; coloraţie pentru conjunctiv
B — ziua 8-a—10-a; fază estrogenică
C — ziua 20-a; vacuolă bazală
D — ziua 26-a; activitate luteală întîrziată (vacuole bazale)
E — ziua 26-a; nucleu bazal; spină conjunctivă
F — ziua 26-a; ciclu anovulatoriu: aspect de început de ciclu

Scanned with OKEN Scanner

nu trebuie interpretată numaidecît ca o „endometrită". Un tablou asemănător poate fi observat cînd biopsia s-a practicat prea tîrziu într-un ciclu prea scurt.

3. Glera cervicală

Tehnică

Femeia nu va face spălături vaginale cel puţin 68 ore înaintea recoltării. Se recoltează mucus cervical cu ajutorul unui forceps tip Palmen pentru mucus cervical, prin aspiraţie cu o pipetă sau cu o pensă şi se pune pe o lamă pentru microscopie. Se apreciază filanţa, vîscozi-

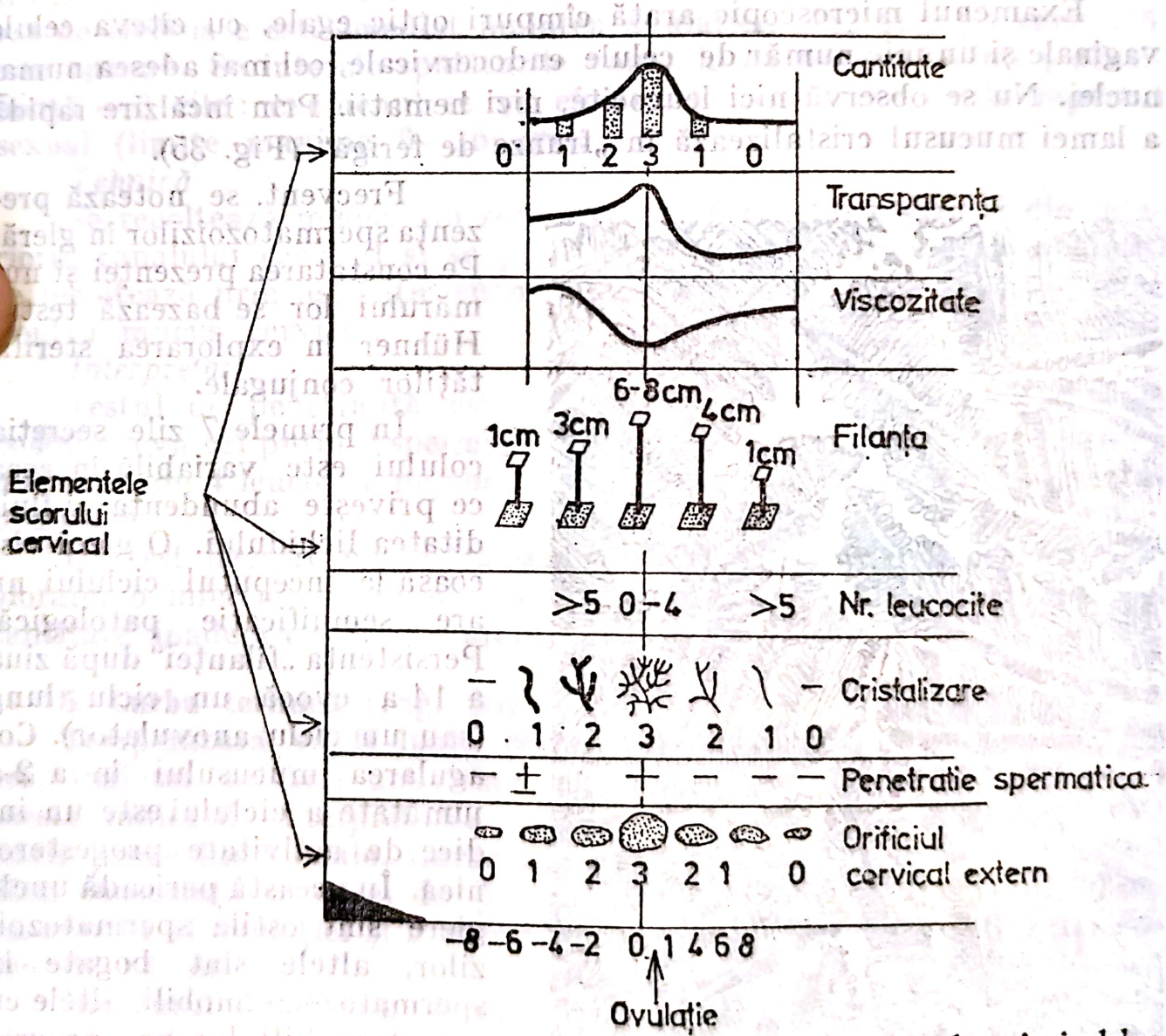


Fig. 34 Modificările periovulatorii ale orificiului cervical extern şi ale principalelor caracteristici ale mucusului cervical, cu indicarea parametrilor scorului cervical *(după M. Rotaru — în I. Teodorescu Exarcu — „Fiziologia şi fiziopatologia reproducerii umane", 1977)*

tatea, transparența, cantitatea, cristalizarea, numărul de leucocite. Aceste elemente împreună cu studiul penetrației spermatozoizilor și aprecierea deschiderii orificiului cervical extern stau la baza „scorului cervical", metodă practică de evaluare a secreției ovariene de estrogeni (mai ales în tratamentule de stimulare gonadotropă). (Fig. 34).

Interpretare

Aproximativ în ziua a 10-a, impregnarea estrogenică produce 3 efecte : deschiderea orificiului colului uterin ; secreție endocervicală clară și abundentă ; fluiditate extremă a mucusului, o picătură putînd fi întinsă sub formă de fir cu o lungime de peste 7 cm.

Examenul microscopic arată cîmpuri optic egale, cu cîteva celule vaginale și un mic număr de celule endocervicale, cel mai adesea numai nuclei. Nu se observă nici leucocite, nici hematii. Prin încălzire rapidă a lamei mucusul cristalizează în „frunze de ferigă" (Fig. 35).

Fig. 35 Cristalizarea mucusului cervical sub formă de ferigă (perioada ovulatorie)

Frecvent, se notează prezența spermatozoizilor în gleră. Pe constatarea prezenței și numărului lor se bazează testul Hühner în explorarea sterilităților conjugale.

În primele 7 zile secreția colului este variabilă în ceea ce privește abundența și fluiditatea lichidului. O gleră vîscoasă la începutul ciclului nu are semnificație patologică. Persistența „filanței" după ziua a 14-a evocă un ciclu lung (sau un ciclu anovulator). Coagularea mucusului în a 2-a jumătate a ciclului este un indice de activitate progesteronică. În această perioadă unele glere sînt ostile spermatozoizilor, altele sînt bogate în spermatozoizi imobili, altele cu gameți mobili dar ne „progresivi". Unele rămîn totuși primitoare fie în ansamblul lor, fie

numai în unele zone, veritabile canale fluide ce formează o reţea în mucusul vîscos plin de celule şi de nuclei goi. Medicamentele estroprogestative cresc secreţia colului, cu aspect clar şi filant sub influenţa estrogenilor sau aspect dens şi tulbure dat de progestative. În aceste condiţii, chiar dacă se observă spermatozoizi numeroşi, mobilitatea lor este redusă.

4. Testul Sims-Hühner

Este unul din cele mai bune procedee de explorare a sterilităţii. Există multiple variante ale testului. Testul apreciază atît cantitatea şi calitatea mucusului cervical cît şi calităţile spermei. Momentul adecvat de efectuare este imediat înaintea ovulaţiei, cînd secreţia cervicală este optimă. Se interzic spălăturile vaginale cu 48 ore înainte ; abstinenţă — 3 zile ; examenul se va efectua la 8—12 ore de la raportul sexual (limite maxime 6—16 ore).

Tehnică

Se recoltează mucus din zona externă a colului uterin şi din interiorul canalului cervical şi se pune pe o lamă microscopică. Mucusul se recoltează prin aspiraţie cu o pipetă sau cu un forceps tip Palmer pentru mucus cervical.

Interpretare

Testul de penetranţă este considerat pozitiv dacă o mărire de ×400 relevă cel puţin 5 spermatozoizi mobili. Nu trebuie să se găsească mai mult de 4 leucocite pe cîmp (dacă testul se execută în momentul ovulaţiei).

Un test negativ poate traduce un moment greşit ales pentru explorare, o infecţie, o impregnare hormonală anormală, o calitate sau cantitate inadecvată a spermei.

5. Curba termică (Fig. 36)

Temperatura va fi luată rectal, dimineaţa la trezire, la aceeaşi oră, înaintea oricărei activităţi, cu acelaşi termometru. Respectînd aceste indicaţii interpretarea curbei reprezintă una dintre cele mai fidele probe funcţionale. Curba are un aspect bifazic, decalajul termic fiind consecinţa secreţiei de progesteron de către corpul galben. Este un martor al ovulaţiei şi a funcţionării normale a corpului galben (platou de 14 zile).

Începutul decalajului termic corespunde creşterii secreţiei de LH care precede ovulaţia cu aproximativ 36 ore. Aproximativ 10—15% dintre curbe nu sînt interpretabile, fie datorită greşelilor la luarea temperaturii, fie datorită unor infecţii intercurente, fie dereglării ritmului circardian al temperaturii bazale prin modul de viaţă al pacientei (viaţă

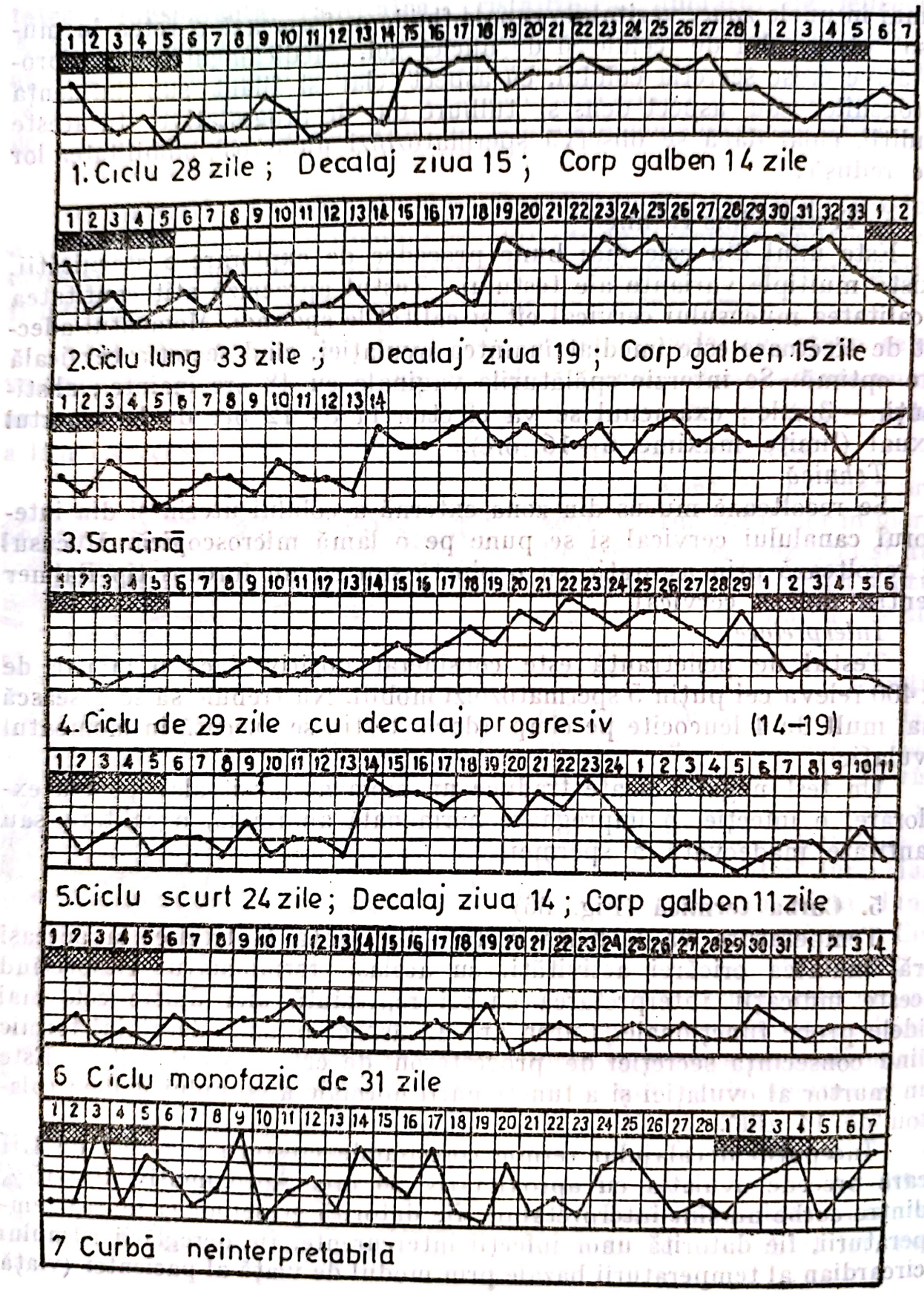


Fig. 36 Curbe termice
(după Malinas şi Favier, 1978)

nocturnă, ore de culcare și sculare neregulate). O curbă monofazică este de obicei martorul unui ciclu anovulator cu toate că expulzia ovocitului nu este în mod obligatoriu urmată de o luteinizare a foliculului În ciclurile lungi se observă, de obicei, un decalaj termic întîrziat, cu platou de durată normală. Un platou de mai puțin de 12 zile corespunde unui corp galben de scurtă durată.

Studiul interrelațiilor hipotalamo-hipofizo-ovariene

Teste dinamice

— Determinarea LH—RH : Au fost imaginate metode de dozare radioimunologică a produșilor de tip LH—RH. Bourguignnon și colab. (1979) constată următoarele cifre ale LH—RH imunoreactiv (IR LH—RH) în urină : copii 2,9—3,2 ng/24 h ; aceste valori cresc gradat în perioada prepuberală pînă la 11 ani ; valorile cele mai mari se constată la femeile în post menopauză (49 ng/24 h) ; în perioada pubertară și adultă valorile rămîn cele din ultima fază prepubertară.

— Dozarea FSH — vezi pg. 18 „HIPOFIZA“.

— Dozarea LH — vezi pg. 17 „HIPOFIZA“.

— Dozarea prolactinei — vezi pg. 10 „HIPOFIZA“.

— Determinarea GUT — vezi pg. 210 „TESTICUL“.

— Testul la clomifen

Clomifenul este un „declanșator al ovulației“. Acesta acționează prin competiție (analogie structurală) cu estrogenii endogeni asupra organelor țintă.

Tehnică

Se recoltează sînge pentru dozarea bazală de FSH și LH (vezi pg. 17—18) și urină pentru determinarea 17 CS și 17 OH (vezi pg. 163—164). Se administrează per os 4 comprimate a 50 mg de clomifen sau clomid pe zi, timp de 5 zile (alți autori administrează produsul timp de 7 zile sau dozele sînt de 100—150 mg/zilnic). În ziua a 5-a se recoltează din nou 15 ml sînge și urina din 24 ore pentru aceleași determinări. În experimentările riguroase rezultatul este apreciat prin dozări în zilele 0—5—7. Din motive economice, ținînd cont de costul determinărilor gonadotropilor, în practica curentă, mai ales pentru verificarea eficienței terapeutice ale clomifenului, rezultatul poate fi apreciat prin urmărirea răspunsului estrogenic (15).

Rezultate

În mod normal valoarea LH se dublează. Valoarea 17 CS crește cu o treime. În practica curentă survenirea unei menstre sau a unei

sarcini face a se conchide un rezultat sigur pozitiv. Un răspuns slab pozitiv poate fi apreciat și după modificarea glerei cervicale sau dozarea estrogenilor urinari prin mijloacele obișnuite.

Interpretarea rezultatelor

Rezultatele net pozitive exclud cu siguranță o leziune organică localizată într-un punct oarecare al axului hipotalamo-uterin. Acest tip de răspuns permite a se presupune o tulburare a reglării ciclului la nivelul retroacțiunii estrogenice. Nu se poate totuși exclude posibilitatea unei inhibiții psihogenice sensibile la un efect „placebo".

Un răspuns ambiguu poate însemna : creșterea LH nu este suficientă din cauza dozei prea mici de clomifen ; creșterea LH este suficientă dar plecînd de la un nivel de bază așa de coborît încît efectorii periferici nu sînt solicitați pînă la punctul de la care s-ar ajunge la un ciclu complet ; funcționarea hipotalamică este satisfăcătoare dar răspunsul hipofizar este slab — sensibilitate redusă la LH—RH (?) sau inhibiție hipofizară de cauză necunoscută.

Un rezultat negativ evocă : hipotalamus distrus (tumoră, alt proces organic) sau inhibat prin incitație centrală ; hipotalamus reactiv dar hipofiză lezată ; răspuns inversat (scăderea LH plasmatic) pentru că nu există estrogeni în circulație (disgenezie ovariană, castrare , menopauză)— clomifenul frenează puternic secreția de gonadostimuline. Hipofiza este normală.

În practica curentă testul la clomifen prezintă avantajul declanșării menstrei la 1/3 dintre cazurile studiate iar la celelalte 2/3 a reperării unui răspuns pozitiv la nivelul receptorilor periferiei, oferind posibilitatea unei terapeutici practic lipsite de riscuri.

Notă : Înaintea pubertății dozele de clomifen de 0,1—100 mg/zi timp de 7 zile au un efect supresiv asupra gonadotrofinelor urinare. La începutul pubertății (stadiul P_2) doza de 100 mg/zi își conservă efectul său supresiv, iar dozele de 10 mg și mai puțin nu au nici un efect. Începînd de la jumătatea pubertății (P_3) doza de 100 mg/zi își pierde orice efect supresiv și determină dimpotrivă o creștere netă a gonadotrofinelor. Aceste constatări stau la baza conceptului maturării hipotalamusului în cursul pubertății : schimbarea sensibilității gonadostatului (9).

— Proba la LH—RH

Administrat intramuscular sau intravenos LH—RH-ul provoacă secreția LH și într-o măsură mai mică FSH.

Tehnică

Se injectează 100—200μg LH—RH. Se recoltează sînge pentru dozarea radioimunologică a FSH și LH (vezi pg. 17—18) în timpii —20, 0, 20, 60 și eventual 120 minute. Sîngele se conservă la rece (+4°C) dacă dozajul se face în primele 24 ore. În caz contrar se centrifughează și se conservă la —20°C.

Rezultate

Răspunsul este bifazic pentru LH. Valorile sale cresc de aproximativ 4 ori, atingînd un prim vîrf între minutele 15—45 și un al doilea vîrf (dacă se cercetează) la 225—240 minute. Valorile FSH depășesc dublul celor bazale la 30 minute. Nu este clar dacă și FSH-ul răspunde bifazic (5). Este de menționat că răspunsul este extrem de scurt. Răspunsul este variabil după data ciclului. De exemplu, pentru LH, creșterea maximă este de ordinul a 200% în prima jumătate a ciclului și de 1000% în perioada luteală. În interpretarea răspunsului se va ține seama de faptul că un oarecare număr de subiecți răspund insuficient ca intensitate și în timp. Astfel 15% dintre cazuri au un răspuns întîrziat pentru LH (maximum la 60') și 50% răspuns tardiv pentru FSH.

În patologie, testul distinge deficitele hipotalamice de cele hipofizare. Este un instrument indispensabil în endocrinologia sexuală (14, 26). În deficitele hipotalamice subiecții pot răspunde la LH—RH. Testul este mai fidel din acest punct de vedere în întîrzierele pubertare. În deficitele hipofizare nu există de obicei răspuns. Uneori totuși, unele leziuni expansive se însoțesc de o secreție notabilă de FSH și LH după LH—RH, mai a es dacă acesta este administrat în doză mai mare (25). În practică testul este util în special pentru determinarea capacității hipofizei de a produce FSH și LH după stimulare.

— Testul de stimulare ovariană cu HCG combinat cu frenajul suprarenal

Acest test este destinat a departaja responsabilitățile suprarenaliene și ovariene în hiperandrogeniile feminine. Este indicat în explorarea hipertrichozelor și unor amenorei sau spaniomenorei anovulatorii.

Principiu

Testul studiază 17 CS ovarieni după eliminarea prea'abi ă a fracției suprarenaliene a acestor compuși cu ajutorul superprednolului (dexametazon) și stimulare cu gonadotrofine corionice (HCG) a căror acțiune asupra stromei ovariene (și mai puțin asupra tecii) este comparab ă cu cea a LH. Eficacitatea stimulării se apreciază prin dozarea 17 CS globali cu eventuală separare cromatografică, dozarea estrogenilor urinari (interes mult mai mic) și eventual determinarea testosteronu'ui plasmatic și urinar.

Tehnică

Ziua 1 : recoltarea urinii din 24 ore pentru dozarea 17 CS (totali şi eventual fracţionaţi), 17 OH(PS), estrogenilor, pregnandiolului (PG), pregnantriolului (PGT), testosteronului ; recoltare de sînge pentru determinarea testosteronului plasmatic. (nu totdeauna sînt necesare toate aceste determinări în acelaşi timp).

Zilele 2—8 : se administrează cîte 3 mg superprednol pe zi (cîte 2 cp. de 0,5 mg din 8 în 8 ore).

Zilele 6—7—8 : menţinîndu-se administrarea de superprednol se injectează cîte 5 000 UI gonadotrofine corionice pe zi (15 000 UI în total).

Zilele 5 şi 8 : se recoltează din nou urina ca şi în ziua întîi. Dacă se fac şi determinări plasmatice se va recolta sînge în zilele 1—6 (înaintea injectării HCG) şi 9.

Există şi alte variante ale testului : durata sa poate fi de numai 7 zile iar stimularea cu HCG poate fi efectuată în zilele 2—4—6.

Rezultate

Cînd frenarea suprarenaliană este corectă valorile 17 OH scad sub 1 mg/24 h iar DHA dispare. Valorile estrogenilor cresc de la 25—50 μg/24 h (faza luteală) la 50—100 μg/24 h, ale pregnandiolului de la 3—5 mg/24 h la 5—10 mg/24 h, iar ale androgenilor (A+E) de la 0,4—1 mg/24 h la 0,8—2,2 mg/24 h. Dacă testul se practică în faza preovulatorie, valorile bazale sînt mai scăzute (estrogenii : 15—20 μg/24 h, pregnandiol 0,5—1,5 mg/24 h). Un răspuns exagerat, interesînd mai ales androgenii. este tulburarea care justifică în fapt testul. Acest tip de răspuns se poate observa în arenoblastoame şi mai ales în distrofiile ovariene polichistice de tip Stein-Leventhal. Răspunsul negativ, mai ales în ce priveşte estrogenii, indică o insuficienţă foliculară.

Notă : Efectuarea testului în faza luteală a ciclului permite diferenţierea insuficienţelor de corp galben (cauză de sterilitate sau de avorturi repetate) datorate stimulării gonadotrofice insuficiente de cele rezultînd dintr-o insuficienţă de răspuns a ovarului. În acest caz testul se practică începînd din a 3-a zi a platoului hipertermic al curbei menotermice. Recoltările pentru determinările bazale sînt aceleaşi (ziua 1). Superprednolul se administrează timp de 6 zile. HCG se administrează în zilele 2—4—6 ale probei, iar urina se recoltează din nou în ziua a 7-a. Pregnandiolul trebuie să-şi dubleze valorile bazale iar estrogenii să crească de 10—15 ori. Se mai pot face aceleaşi determinări — dar fără inhibiţie şi stimulare — în a 9-a zi de la decalajul termic

în cursul unui alt ciclu (zis „de referinţă"). Stimularea este apreciată ca normală dacă valorile pregnandiolului şi estrogenilor sînt duble faţă de ciclul de referinţă. Într-o asemenea eventualitate cauza sterilităţii sau avorturilor repetate este alta.

În caz de răspuns slab, dar cu valori normale în ciclul de referinţă, insuficienţa corpului galben poate fi responsabilă de sterilitate sau de avorturi. În funcţie de deficitul constatat, tratamentul va fi făcut cu progestative şi/sau estrogeni. Cînd valorile din ciclul de referinţă sînt scăzute, o creştere a acestora după stimulare indică cu probabilitate un deficit gonadotrop. În acest caz tratamentul va face apel la clomifen şi/sau HCG.

— Testul de stimulare foliculară cu HMG (human menopausal gonadotrophin)

Principiu

Gonadotrofinele extrase din urină de femeie la menopauză (HMG) au activitate mixtă FSH şi LH, permiţînd stimularea creşterii foliculilor — dacă aceştia există — şi sinteza estrogenilor la nivelul lor. Completată cu HCG proba permite obţinerea unei ovulaţii şi constituirea unui corp galben.

Eficacitatea stimulării se apreciază clinic (palpare ovariană, gradul de deschidere a colului, filanţa glerei cervicale), prin răspunsul receptorilor (curbă menotermică, frotiuri vaginale, biopsie de endometru) sau prin determinări hormonale (estrogeni totali sau/şi fracţionaţi, pregnandiol).

Indicaţiile testului

— Bilanţul amenoreelor primare şi secundare şi a sterilităţilor prin anovulaţie ;

— Ca test preterapeutic în sterilităţile anovulatorii. Testul permite a se afirma dacă o insuficienţă ovariană este primitivă sau secundară unui deficit hipotalamo-hipofizar. Testul se poate substitui într-un număr de cazuri celioscopiei.

Tehnică

Există nenumărate variante ale testului. O metodă simplă constă în : administrarea a cîte 5 fiole HMG în zilele 2—5—7 ; eventuala administrare de HCG (1500 UI în ziua a 8-a şi 5000 UI în ziua a 10-a) ; recoltarea urinei în zilele 1 şi 8 pentru dozarea estrogenilor ; FCH în zilele 1 şi 10 ; urmărirea curbei termice pentru decelarea ovulaţiei. Aceasta poate fi apreciată şi prin dozarea pregnandiolului în ziua a 17-a sau a biopsiei de endometru în ziua a 19-a.

Scanned with OKEN Scanner

Remarcă: pentru a se evita o suprastimulare, dozele de HMG trebuie să fie moderate şi suficient de spaţiate; se impune o strictă supraveghere clinică a bolnavei.

Rezultate în patologie

Creşterea estrogenilor, a indexului euzinofil şi picnotic indică un capital folicular nestimulat din cauza unei insuficienţe hipotalamo-hipofizare. Aceste cazuri beneficiază de tratament.

Răspuns moderat: existenţa unui capital folicular susceptibil de epuizare.

Lipsă de răspuns: inerţie ovariană severă nepermiţînd un diagnostic de localizare (ovarian sau central). În acest caz testul poate fi prelungit şi eventual dozele mărite (sub strictă supraveghere medicală). Prognosticul funcţional rămîne totuşi rezervat.

Testarea reactivităţii endometrului

Testul la progestative

Administrarea gestagenilor poate fi făcută per os sau parenteral.

Per os: Primolut-N sau Gestanon — 3 tablete pe zi, 5 zile. În caz de bună reactivitate endometrială va apare o sîngerare uterină în 2—4 zile;

Parenteral: Injectarea unui gestagen depot (Prolutan Depot 250 mg, Lutocyclin M 200 mg etc.) este urmată de o sîngerare uterină în cele 10 zile ce urmează acesteia.

Testul la estrogeni

Per os: Etinil estradiol 3 cp. de 0,02 mg pe zi, timp de 14 zile. Sîngerare uterină după 2—4 zile.

Parenteral: Estrolent 1 fiolă i.m. Sîngerare uterină după 4—5 săptămîni.

Metode de stabilire a ovulaţiei

Singura probă certă a survenirii ovulaţiei o reprezintă survenirea unei sarcini. S-au propus multiple teste de determinare a momentului ovulator, majoritatea bazate pe formarea progesteronului în corpul luteic:

— Excreţia pregnandiolului în urină (vezi pg. 245).

— Biopsia endometrială (vezi pg. 250): biopsia se va practica din fundul uterului în ziua a 9-a a platoului hipertermic.

— FCH (vezi pg. 247): Secreţia vaginală în momentul ovulaţiei are un aspect „curat" caracteristic. Este totuşi necesară urmărirea în dinamică a FCH. La 1—2 zile după ovulaţie apar modificări regresive.

Scanned with OKEN Scanner

— Factorul cervical (vezi pg. 253): Se va aprecia în special filanţa şi cristalizarea.

— Curba termică (vezi pg. 255) : O scădere termică înaintea ascensiunii temperaturii se notează în momentul ovulaţiei. Se notează totuşi ovulaţii normale fără ascensiuni termice.

— Determinarea LH (vezi pg. 17 „HIPOFIZA") : Creşterea LH la mijlocul ciclului reprezintă mecanismul imediat de stimulare a ovulaţiei. Recent s-a descris o metodă de cercetare a LH prin radioreceptor (RRA) utilă în testarea ovulaţiei (24).

— Alte mijloace : Clinic, durerile în fosele iliace şi eventual sîngerări uterine pot permite stabilirea momentului ovulator.

În general, este indicat a se efectua mai multe dintre testele menţionate pentru o reperare corectă a momentului ovulator.

Diagnosticul afecţiunilor endocrine ovariene

Amenoreele

Cauze

Amenoreele pot fi fiziologice (datorate sarcinii sau vîrstei de instalare a menopauzei) sau patologice (primare sau secundare). Cauzele amenoreelor patologice sînt multiple : *cauze generale* — maladii grave neendocrine, intoxicaţii, carenţe vitaminice, obezitatea, boli profesionale ; *cauze vaginale* — absenţa totală sau parţială a vaginului, imperforaţia de himen ; *cauze uterine* — absenţa uterului, malformaţii uterine, hipoplazie uterină, atrezie cervicală, atrezie a cavităţii uterine, distrucţia endometrului (infecţii, chiuretaje, substanţe caustice) ; *cauze ovariene*—agenezia ovariană, hipogenezia ovariană, ovar pauper, epuizabil precoce, ovar polichistic, iradiere ovariană, castrare, tumori ovariene, ooforita autoimună ; *cauze hipotalamice* — idiopatice, sindromul olfacto-genital (De Morssier-Kalman), leziuni hipotalamice, tumori (meningioame, ependimoame, pinealoame, craniofaringioame, carcinoame metastazice), boli de sistem (histiocitoza : în special boala Hand-Schüller-Christian), hemoragii, infecţii ; *cauze hipofizare* — tumori (adenom prolactinic, adenom cromofob, adenom somatotrop, adenom mixt, craniofaringiom, carcinom primar sau metastatic), infarct hipofizar (necroză post-partum tip Sheehan, ateroscleroză, arteriopatia diabetică, hemoglobinopatii), infecţii (tuberculoză, lues, micoze, piogenice), alte cauze : granulomatoze (sarcoidoza, histiocitoza), hemocromatoza, anevrismul carotidei interne, cauze idiopatice ; tratamente prelungite cu

steroizi sexuali (amenoreea post contraceptivă) ; *cauze corticale* — traumatisme psihice (frică, exil), boli mintale, anorexia mintală; *alte cauze endocrine* — insuficiența pluriglandulară, pubertatea tardivă, cauze suprarenaliene (sindrom adrenogenital, sindrom Cushing, boală Addison), cauze tiroidiene (hipotiroidie, hipertiroidie), cauze pancreatice (diabet zaharat).

Diagnosticul amenoreelor

— *Amenoreea fiziologică de sarcină* trebuie exclusă înaintea oricărei alte explorări. Orice femeie matură sexual trebuie considerată gravidă pînă ce contrariul a fost dovedit. În acest scop se vor practica teste biologice sau imunologice de sarcină. Temperatura bazală poate, de asemenea, permite diagnosticul de sarcină. O fază hipertermică depășind 16 zile indică cu mare probabilitate sarcina.

— *Amenoreele patologice*, primare sau secundare reprezintă un simptom și nu o boală. Precizarea cauzei este adesea dificilă. Examenul atent general și ginecologic și anamneza minuțioasă sînt elementele ce vor orienta celelalte explorări. O curbă termică bifazică la o femeie amenoreică indică o cauză uterină. FCH și examenul glerei cervicale permit aprecierea impregnării estrogenice. Determinarea cromatinei sexuale și eventual a cariotipului permite detectarea amenoreelor prin anomalii cromozomiale. Dozarea gonadotropilor (FSH, LH sau GUT — vezi pg. 17, 18, 210) orientează explorările spre o cauză centrală hipotalamo-hipofizară (amenorei hipogonadotrope) sau spre una periferică (amenorei hipergonadotrope). Reactivitatea endometrului se testează prin testele la estrogeni și gestageni (vezi pg. 262). Ambele teste sînt negative în amenoreea de cauză uterină. Cauza ovariană, primară sau secundară a amenoreei va fi explorată prin determinarea GUT, cercetarea ovulației (curbă termică, gleră cervicală etc.), dozarea hormonilor ovarieni bazali sau după testele de stimulare (vezi testele de stimulare cu HMG și HCG — pg. 259, 261). Tulburările celorlalte glande endocrine vor fi cercetate prin teste specifice.

Bilanțul complet impune o explorare radiologică hipofizară, un examen neurologic și oftalmologic.

Pentru amenoreele primare sugerăm următoarea secvență a explorărilor : morfogramă ; radiografia de craniu profil și radiografia toracică, radiografia de mînă și genunchi pentru determinarea vîrstei osoase și a dezvoltării epifizare ; cromatină X (frotiu bucal) și cariotip (cultură de leucocite) ; dozarea 17 CS, 17 OH(PS), a cortizolului plasmatic ; determinarea gonadotrofinelor urinare și sangvine. În caz de gonadotrofine scăzute se continuă explorările pentru a exclude o cauză organică intracraniană ; vor fi făcute investigații pentru cercetarea altor

Scanned with OKEN Scanner

boli sistemice ca diabetul, insuficienţa renală, infecţiile cronice, bolile tiroidiene ; se va practica testul la LH-RH şi/sau la clomifen. Cînd gonadotrofinele sînt crescute explorările directe vor cerceta o cauză ovariană. Sînt necesare : examinarea pelvină, celioscopie sau laparatomie exploratorie, eventual biopsie gonadală. Dacă gonadotrofinele sînt normale vor trebui explorate atît axa hipotalamo-hipofizară cît şi ovarul.

Departamentul de ginecologie endocrinologică a Facultăţii de medicină din Milano propune următoarea secvenţă a explorărilor în caz de amenoree (4) :

I. Anamneză şi examen clinic corect. Trebuie să se ştie următoarele informaţii :

A) Greutatea pacientului corelată cu înălţimea. Se vor nota modificările ponderale anterioare.

B) Bolnava se plînge de vreun simptom climacteric ?

C) Ce medicamente a luat ?

D) Are probleme psihologice ? Este stressată ?

E) Examen clinic pentru excluderea diagnosticului de sarcină.

F) Prezintă galactoree ?

G) Excluderea cauzelor mecanice : ocluzie genitală, obliterarea cavităţii uterine, absenţa congenitală a uterului.

H) Există semne de hiperandrogenism ? Acestea pot fi : acnee şi seboree, hirsutism, golfuri temporale.

II. Explorări de laborator :

A) Iniţial :

1. Prolactina (Notă : recoltarea sîngelui pentru determinarea sa se va face după interogatoriu dar înaintea examenului fizic).

2. FSH şi LH seric.

3. Statusul estrogen, determinat prin apariţia sau reapariţia de sîngerare după progesteron administrat injectabil sau per os (medroxiprogesteron acetat 5 mg/zi timp de 5 zile sau progesteron 100 mg i.m.).

4. T_4 serică.

5. Radiografie de craniu.

B) Cînd valorile sangvine de FSH sînt mari, dacă valorile estrogenilor par a fi normale sau scăzute (sau chiar mari cum se observă în perimenopauză) :

1. Se repetă dozarea.

2. Dacă pacienta doreşte să aibă un copil (chiar cînd are peste 35 ani) :

Scanned with OKEN Scanner

boli sistemice ca diabetul, insuficienţa renală, infecţiile cronice, bolile tiroidiene ; se va practica testul la LH-RH şi/sau la clomifen. Cînd gonadotrofinele sînt crescute explorările directe vor cerceta o cauză ovariană. Sînt necesare : examinarea pelvină, celioscopie sau laparatomie exploratorie, eventual biopsie gonadală. Dacă gonadotrofinele sînt normale vor trebui explorate atît axa hipotalamo-hipofizară cît şi ovarul.

Departamentul de ginecologie endocrinologică a Facultăţii de medicină din Milano propune următoarea secvenţă a explorărilor în caz de amenoree (4) :

I. Anamneză şi examen clinic corect. Trebuie să se ştie următoarele informaţii :

A) Greutatea pacientului corelată cu înălţimea. Se vor nota modificările ponderale anterioare.

B) Bolnava se plînge de vreun simptom climacteric ?

C) Ce medicamente a luat ?

D) Are probleme psihologice ? Este stressată ?

E) Examen clinic pentru excluderea diagnosticului de sarcină.

F) Prezintă galactoree ?

G) Excluderea cauzelor mecanice : ocluzie genitală, obliterarea cavităţii uterine, absenţa congenitală a uterului.

H) Există semne de hiperandrogenism ? Acestea pot fi : acnee şi seboree, hirsutism, golfuri temporale.

II. Explorări de laborator :

A) Iniţial :

1. Prolactina (Notă : recoltarea sîngelui pentru determinarea sa se va face după interogatoriu dar înaintea examenului fizic).

2. FSH şi LH seric.

3. Statusul estrogen, determinat prin apariţia sau reapariţia de sîngerare după progesteron administrat injectabil sau per os (medroxiprogesteron acetat 5 mg/zi timp de 5 zile sau progesteron 100 mg i.m.).

4. T_4 serică.

5. Radiografie de craniu.

B) Cînd valorile sangvine de FSH sînt mari, dacă valorile estrogenilor par a fi normale sau scăzute (sau chiar mari cum se observă în perimenopauză) :

1. Se repetă dozarea.

2. Dacă pacienta doreşte să aibă un copil (chiar cînd are peste 35 ani) :

Scanned with OKEN Scanner

a) cariotip.

b) laparascopie pentru a exclude sindromul ovarului rezistent; dacă ovarul nu-i un „streak ovary" (sau dacă o parte a acestuia are aspect mai normal) se practică o biopsie; dacă cariotipul indică o linie celulară Y se practică gonadectomie.

C) Cînd valorile prolactinice sînt mari:

1. Se repetă dozarea prolactinei în special dacă valorile sînt extrem de mari.

2. Se determină T_4.

3. Se revede istoricul tratamentelor efectuate.

4. Se revede examenul radiografic cranian:

a) Dacă radiografia craniană este anormală și se consideră că pacienta trebuie numaidecît tratată, se va consulta un neurochirurg și se va practica o encefalografie gazoasă și o tomografie.

b) Dacă radiografia craniană este normală:

1. Se va verifica dacă creșterea prolactinei este sau nu reală, prin repetarea dozării sau după test de stimulare cu TRH.

2. Dacă pacienta dorește să aibă un copil va fi tratată cu un preparat antiprolactinic. Supravegherea va include determinări de progesteron în a 2-a parte a ciclului menstrual, iar dacă acesta este satisfăcător dar sarcina nu survine în timp de 3 luni se impune un tratament adecvat pentru infertilitate.

3. Dacă pacienta nu-și dorește un copil dar suferă de cefalee sau simptome secundare deficitului estrogenic care însoțește hiperprolactinemia, va fi tratată cu un agent antiprolactinic și protejată cu un contraceptiv mecanic (nehormonal). Decizia de a trata sau nu trata se va baza, de asemenea, pe starea psihologică a pacientei.

4. Supraveghere: determinarea prolactinei din 6 în 6 luni, radiografie craniană din 2 în 2 ani, în special cînd pacienta nu-i tratată.

D) Cînd FSH, LH, prolactina și funcția estrogenică (test pozitiv la progesteron) sînt toate normale:

1. Nu se face nimic dacă pacienta nu dorește să rămînă gravidă. Unele tipuri de contracepție pot fi avizate deoarece tulburările se pot ameliora spontan. Dacă pacienta dorește să aibă sîngerări periodice regulate, i se poate administra progesteron periodic sau poate fi pusă la contraceptive orale, în care caz valorile prolactinei trebuiesc cercetate periodic.

2. Dacă pacienta dorește să aibă un copil, se va încerca administrarea a minimum 3 serii de clomifen, rezultatele fiind evaluate prin determinarea progesteronului plasmatic. Curba termică bazală nu-i un

Scanned with OKEN Scanner

index bun. Dacă nu se produce răspuns la clomifen se va induce ovulația cu clomifen și HCG și dacă și aceasta eșuează se va face tratament cu gonadotrofine.

E) Cînd FSH-ul este normal sau scăzut, LH este normal, prolactina este normală și funcția estrogenică este deficientă (testul la progestageni negativ) :

1. Se revede radiografia de craniu.

2. Se revede raportul greutate/înălțime și se notează orice modificare ponderală care a survenit.

3. Cînd bolnava prezintă o anorexie mintală adevărată va fi trimisă la un psihiatru.

4. La pacientele cu o pierdere ponderală mai mică :

a) Se evaluează statusul psihiatric și se face tratament corespunzător.

b) Nu se face tratament estro-progesteronic. Pînă ce bolnava va cîștiga suficient în greutate pentru a-i reapărea ciclurile, se va aviza folosirea unui contraceptiv nehormonal. Odată ciclurile reapărute se pot folosi contraceptive orale.

c) Cînd pacienta a cîștigat suficient în greutate, dar nu suficient pentru a avea cicluri și dorește foarte mult să devină gravidă se poate încerca o inducere a ovulației.

d) Cînd cauza amenoreei pare a fi extraovariană se vor face următoarele investigații, pe baza anamnezei și a examenului fizic :

1. Boli tiroidiene :

a) Hipotiroidie :

— T_4 și TSH seric

— la nevoie test la TRH

b) Hipertiroidie :

— T_4 serică

— ITL

— T_3 serică (pentru 5% din cazuri ce nu sînt detectate prin T_4 și ITL).

2. Boli suprarenale :

a) 17 OHCS (PS) urinari

b) 17 CS urinari

c) cortizolul liber urinar, înainte și după testul de supresie la dexametazon.

3. Tumori producătoare ectopice de hormoni :

Scanned with OKEN Scanner

a) Valorile serice ale LH peste 1 000 mUI/ml indică că pacienta este fie gravidă, fie că are un coriocarcinom sau o tumoră bronșică, sursă ectopică de HCG.

b) Tumorile ovariene pot fi detectate prin screeningul androgen sau prin examenul fizic.

Menopauza

— **Perioada de premenopauză**

Se caracterizează prin rărirea progresivă a ovulațiilor. Treptat, dispare funcția luteală a ovarului. În evoluție apar aspecte care vor traduce această tulburare : fază luteală prea scurtă, corp galben inadecvat, ciclu total anovulatoriu. În toate cazurile insuficiența de progesteron contrastează cu hiperestrogenia relativă. Înregistrarea curbei termice, FCH, biopsia de endometru, dozarea pregnandiolului urinar și a progesteronului plasmatic sînt parametri de laborator ce pot defini foarte bine perioada de premenopauză.

— **Perioada de menopauză confirmată :** stocul folicular este în întregime epuizat. Secreția de estradiol se prăbușește, nedepășind 10 pg/ml (vezi valori normale pg. 241, 50—186 pg/ml). Cînd cantitatea de estradiol scade sub 50 pg/ml apar semne ale carenței estrogenice sesizabile prin FCH și biopsia de endometru. Producția de estronă se menține în timpul menopauzei, provenind din conversia precursorilor androgenici la nivelul țesuturilor periferice. Producerea de androgeni (testosteron și Δ_4 androstendion) de către țesutul interstițial al ovarului este conservată. Valoarea LH crește, urmată, după prăbușirea estrogenilor, și de o hipersecreție de FSH. Aceste modificări gonadotrope se observă chiar la femei cu unele tipuri de tumori hipofizare (21). La femeia definitiv menopauzată raportul FSH/LH este totdeauna superior unității. La stimularea cu LH-RH valorile LH cresc ca în faza luteală a unui ciclu normal iar cele ale FSH ca în perioada ca în perioada de mijloc a ciclului (5). Clomifenul nu mai are nici o acțiune (22).

Hemoragiile uterine disfuncționale

Acest tip de hemoragii indică o disfuncție ovariană primară sau secundară. Sîngerările pot fi de diverse tipuri : cu alt ritm decît cel normal, flux anormal, aciclice, sau o combinație a acestor diferite anomalii.

Cauzele dereglărilor sînt multiple, interesînd cortexul, sistemul limbic, sistemul hipotalamo-hipofizo-ovarian-endometrial. Alteori, tulburarea primară este la nivel tiroidian sau suprarenalian. Uneori sîn-

Scanned with OKEN Scanner

gerările uterine traduc o tulburare a mecanismului de coagulare. O tulburare cantitativă a secreţiei de estrogeni şi progesteron de-a lungul ciclului menstrual are consecinţe asupra modificărilor endometriale. Asemenea tip de tulburări apar mai frecvent în perioada pubertară („sîngerări juvenile") şi în premenopauză şi sînt rare între 20—40 ani. Cel mai adesea sînt consecinţa ciclurilor anovulatorii. Se produce o impregnare estrogenică a endometrului în absenţa ciclului ovulator şi a progesteronului (10, 16). Deficitul ovulator se datorează unei eliberări inadecvate a LH ca răspuns la estrogeni. Se presupune, dealtfel, că defectul de bază la femeile tinere cu hemoragii uterine disfuncţionale ar fi o scădere a sensibilităţii hipotalamice la feed-back-ul pozitiv (8, 27). Pentru precizarea etiologiei tuburărilor sînt necesare urmărirea curbei termice, biopsia de endometru (atunci cînd este posibilă), FCH, dozarea estrogenilor şi pregnandiolului, determinarea curbei de secreţie a gonadotropilor, testul la LH-RH, testul la clomifen etc.

Ovarul polichistic

Sindromul ovarelor polichistice a fost descris de Stein şi Leventhal în 1935. Asocia spaniomenoree cu agravare progresivă, hirsutism, obezitate şi sterilitate anovulatorie. De-a lungul anilor s-a asistat la o extensie abuzivă a frontierelor acestei afecţiuni în special în ţările anglosaxone. Au rezultat interpretări clinice, patologice şi fiziopatologice foarte diverse, sursă de confuzii. Se consideră în prezent (7) că există două grupe de ovare polichistice :

— **Ovar polichistic tip I :** cu valoare bazală de LH crescută şi FSH normal. Clinic, femeile sînt oligomenoreice, au ovarele mari (de 2—4 ori volumul normal ; histologic se constată o hiperplazie stromală şi o îngroşare corticală sub care se găsesc chişti foliculari).

— **Ovar polichistic tip II :** valoarea LH-ului este crescută dar în mai mică măsură şi cu fluctuaţii mai mici. Valorile FSH sînt scăzute în permanenţă, ovarele au un volum mai puţin net crescut dar prezintă o capsulă groasă şi eventual o luteinizare sau o hiperplazie stromală.

Hipersecreţiei de LH îi succede o producţie ovariană crescută de androgeni, în particular de androstendion, motiv de virilizare. Conversia periferică a androstendionului în estronă şi estradiol explică concentraţia relativ crescută a estrogenilor. Acest fapt măreşte răspunsul hipofizar la LH-RH endogen care va accentua hipersecreţia de LH. Se realizează un adevărat cerc vicios. Secreţia scăzută de FSH împie-

Scanned with OKEN Scanner

dică maturarea foliculară cu supresia vîrfului preovulator de estradiol şi în final absenţa ovulaţiei.

Pacientele din tipul I reprezintă un grup bine definit, apropiat de sindromul Stein-Leventhal, beneficiază de un tratament uşor (13). Grupul II este mai puţin bine definit, mai heterogen, cu ovare polichistice apărute secundar unor cauze mecanice, infecţioase, psihice, hormonale (în particular suprarenaliene, hiperprolactinice). Primul grup răspunde bine la clomifen, pe cînd bolnavele din grupul al 2-lea răspund —dar mai puţin bine — la prednison (11) şi/sau antiprolactinice.

— **Explorarea paraclinică în ovarul polichistic**

— *Curba termică este plată*, fără ascensiune termică ovulatorie.

— *Androstendionul circulant* stinge adesea triplul valorilor normale (3—5 ng/ml).

— Se constată o oarecare *creştere a testosteronului*, în raport cu o conversiune hepatică şi extrahepatică a androstendionului. Creşterea nu-i obligatorie (17).

— *17-cetosteroizii sînt puţin utili* în explorarea ovarului polichistic, neavînd putere discriminativă.

— *Testul de stimulare-frenaj cu dexametazon şi HCG* (vezi pg. 259) este puţin specific. Dexametazonul nu frenează numai biosinteza suprarenaliană ci şi pe cea ovariană. Frenarea suprarenaliană este eficace mai ales pe glucocorticoizi dar incompletă în 6 zile pe androgeni. În fine, distrofiile ovariene care ar trebui să fie demascate prin acest test sînt de fapt de două tipuri : tip I cu LH crescut şi secreţie de androgeni ce nu răspunde la stimularea cu HCG şi tipul II cu valori mai puţin crescute de LH şi răspuns pozitiv la HCG. Multitudinea parametrilor care variază în cursul acestui test îl fac să-şi piardă enorm din valoarea sa diagnostică.

— *Testul la LH-RH* (vezi pg. 258) permite punerea în evidenţă a unui răspuns exploziv al LH în distrofia de tip I şi sub normal în tipul II. Acest răspuns hipofizar privind LH contrastează cu creşterea FSH care este întrutotul comparabilă cu cea observată la femeile normale.

— *Testul la clomifen* (vezi pg. 257) induce o creştere momentană nu numai a LH dar mai ales a FSH. Rezultă o creştere foliculară. În cîteva zile estradiolul plasmatic creşte la valori preovulatorii şi acestui pic estrogenic îi succede un pic ovulatoriu de LH. După acest pic curba menotermică se decalează, iar în cursul platoului termic ce urmează progesteronul plasmatic creşte la peste 15 ng/ml.

Scanned with OKEN Scanner

— *Testul la estradiol* (31); O perfuzie constantă de estradiol cu un debit de 50 µg/h timp de 4 ore (se ajunge la o concentraţie plasmatică de estradiol de 300—800 pg/ml) determină o scădere marcată a valorilor LH plasmatice care cedează la oprirea perfuziei. Testul permite a se afirma că în maladia polichistică ovariană mecanismele de retroacţiune negativă sînt intacte. Se constată, de asemenea, o prăbuşire a valorilor plasmatice de androgeni: testosteron, DHT şi mai ales androstendion. Testul confirmă provenienţa ovariană a hiperandrogeniei şi dependenţa sa hipotalamo-hipofizară.

Se va reţine, din punct de vedere practic, că diagnosticul de ovar polichistic (sindrom Stein-Leventhal) se bazează actualmente pe examene biologice (12, 19) şi în particular:

— *Testul LH-RH*: în cursul testului FSH creşte normal iar LH atinge o valoare ce depăşeşte 60 mUI/ml.

— *Testul la clomifen*: care se poate judeca pe simpla curbă termică şi dozări de estradiol şi de progesteron plasmatic practicate în cursul platoului termic care succede de obicei administrării medicamentului. Testul la clomifen provoacă ovulaţie în ovarul polichistic tip I.

— *Dozajul de androstendion* plasmatic a cărui valoare depăşeşte 3 ng/ml în timp ce testosteronul plasmatic este aproape normal.

Sindromul amenoree-galactoree

(vezi sindromul hiperprolactinic — pag. 27, „HIPOFIZA")

Tumorile endocrine ale ovarului

Se disting tumori feminizante şi masculinizante, după hormonii secretaţi.

Tumori feminizante: tecoame, tumori ale granuloasei, ginoblastoame (cu celule derivate atît din teaca internă cît şi din granuloasă);

Tumori masculinizante: arrhenoblastoame (androblastoame), arrhenoame sertoliene, arrhenoame leydigiane, ginandroblastoame.

Din punct de vedere clinic, tumorile se traduc printr-o simptomatologie zisă „tumorală" (dureri, senzaţie de greutate pelvină, polakiurie, creştere de volum a abdomenului, ascită) şi una endocrină. Sindromul endocrin diferă în funcţie de hormonii secretaţi:

Scanned with OKEN Scanner

Supraîncărcare estrogenică :

La copil : pseudopubertate precoce izosexuală (sîni, pilozitate, hemoragie uterină, puseu de creștere brutal); valorile LH și FSH sînt corespunzătoare vîrstei în timp ce estrogenii plasmatici sînt crescuți. Celioscopia va descoperi tumora.

La femeia în perioada de maturitate ovariană : metroragii. După menopauză : metroragii.

Explorări necesare :

— FCH și biopsia de endometru arată impregnarea estrogenică.
— Estrogenii plasmatici și urinari sînt crescuți.
— Examenul direct (celioscopie, laparoscopie) va evidenția cauza.

Supraîncărcare androgenică :

La fetiță : pseudopubertate precoce heterosexuală.

La femeia în perioada de maturitate sexuală : spaniomenoree sau amenoree, hipertrichoză, acnee, seboree, modificări ale vocii, alopecie fronto-parietală, involuție mamară.

La menopauză : virilizare progresivă.

Explorări necesare :

— 17 CS urinari crescuți (cu DHA normal).
— Stimularea cu ACTH nu modifică DHA.
— Testosteronul plasmatic este crescut.

Alte tumori endocrine ovariene

— *Chorioepiteliomul* : se traduce printr-o secreție de gonadotrofine corionice (vezi pg. 246), estrogeni și progesteron. Se întîlnesc îndeosebi în perioada prepubertară.

— *Struma ovarii* (teratoame) : cu secreție de hormoni tiroidieni. Uneori apar fenomene de tireotoxicoză.

— *Tumori dezvoltate din celule corticosuprarenale aberante* : secretă androgeni, cortizol, rar estrogeni.

Virilismele pilare — Hirsutismul

Diverse grade de masculinizare (și de defiminizare) pot avea și origine ovariană. Frecvent însă, sursa androgenică este extraovariană. Nu există un consens în ceea ce privește folosirea termenilor de virilism, hirsutism, virilism pilar.

— **Cauzele majore ale virilismului** : *constituțional* — familial, idiopatic ; *fiziologic* — climacterium (vezi pg. 268) ; *iatrogenic* — andro-

Scanned with OKEN Scanner

geni, progestative, ACTH, corticosteroizi ; *ovarian* — ovarul polichistic (vezi pg. 269), tumorile ovariene masculinizante (vezi pg. 271), hipertecoza stromală ; *corticosuprarenalian* — sindrom Cushing (vezi pg. 175), sindromul adrenogenital (vezi pg. 188) ; *hipofizară* — tumori prolactinice (vezi pg. 27), acromegalie (vezi pg. 19) ; *anomalii de dezvoltare gonadică* — agenezia ovariană, stările intersexuale ; *alte cauze* — anorexia mintală, porfiria.

Diagnostic

Clinic, se va studia cu atenţie dispoziţia sistemului pilar şi morfograma (vezi „ANEXE"). Se vor preciza manifestările eventuale de masculinizare şi de defeminizare. Se va aprecia intensitatea virilizării după întinderea, densitatea, viteza de „reapariţie" după depilare sau bărbierit, seboreea, acneea. Alte semne de androgenizare vor fi avute în vedere : voce gravă, hipertrofie clitoridiană şi musculară. O atenţie deosebită se va acorda informaţiilor privind caracterul ciclului menstrual, eventuale dureri premenstruale. Se vor obţine informaţii pivind unele antecedente familiale : origine mediteraniană, distrofie ovariană, hiperplazie suprarenală congenitală. Explorările funcţionale se vor adresa în special androgenilor sangvini şi urinari (şi metaboliţilor lor) (20) înainte şi după stimulările şi/sau inhibările specifice ovariene sau suprarenale. Cu toate progresele metodelor de explorare se consideră chiar şi în ultimii ani că distincţia între virilismele de origine suprarenaliană şi cele de origine ovariană este imposibilă (2). În situaţii particulare se va recurge la explorări anatomice ghidate prin rezultatele examenelor precedente. Pentru suprarenală vor fi avute în vedere retropneumoperitoneul, arteriografia, flebografia, scintigrama, iar pentru ovar celioscopia, laparatomia exploratorie cu biopsie, pelvigrafia gazoasă.

O conduită practică este recomandată de Ettinger şi colab. (1973). Tuturor pacientelor cu virilism li se face o determinare screening a testosteronului plasmatic şi a 17 CS urinari. Cînd valorile testosteronului sînt foarte mari şi se asociază cu o evoluţie clinică rapidă, este foarte probabilă o neoplazie. La pacientele cu creşteri moderate ale testosteronului se recomandă tratament timp de 3 luni fie cu dexametazon (0,75 mg/zi), fie cu asociaţie etinil estradiol (0,05 mg/zi) şi medroxiprogesteron (10 mg/zi). Dacă testosteronul plasmatic nu se normalizează după 3 luni de tratament, se recomandă schimbarea acestuia pentru următoarele 3 luni. După ce se normalizează valorile testosteronului se recomandă o supraveghere clinică şi biologică atentă. Cînd testosteronul reîncepe să crească se reia terapia eficace.

Scanned with OKEN Scanner

Pubertatea precoce

O fetiță va fi considerată cu pubertate prematură cînd semnele pubertare apar între vîrsta de 6 și 8 ani. Sub vîrsta de 6 ani se folosește termenul de pubertate precoce.

Cauze: pubertate precoce hipotalamică — constituțională, idiopatică, afecțiuni organice ale creierului, displazia osoasă fibroasă (sindrom McCunn-Albright), fenomene de suprapunere hormonală (în hipotiroidie și insuficiență suprarenală cronică); tumori producătoare de gonadotropi — corioepiteliomul, teratomul; hiperplazie sau tumori cu producere de hormoni sexuali — cortico-suprarenală (sindromul adrenogenital), ovar (tumori ale celulelor granuloasei etc.); administrare exogenă de hormoni — estrogeni, steroizi anabolici, gonadotropi.

În cazurile cu funcționalitate a întregului sistem de reglare hipotalamo-hipofizo-ovarian se vorbește de pubertate precoce adevărată. Cînd mecanismul central de declanșare pubertară nu este afectat, sursa hormonală fiind primar periferică, se vorbește de pseudopubertate precoce. Dacă excesul hormonal este estrogenic, pubertatea precoce este izosexuală. Excesul de androgeni determină la fete pubertate precoce heterosexuală.

Examenul clinic este deosebit de important pentru diagnostic. Se va aprecia gradul de dezvoltare mamară, pilozitatea sexuală, aspectul clitorisului, morfograma, vîrsta osoasă și dentară.

Mijlocul de explorare endocrină cel mai discriminativ este reprezentat de dozarea gonadotropilor. Cînd sînt scăzuți cauza este periferică (ovariană, suprarenală, exogenă). Cînd sînt crescuți cauza este centrală, lezională sau idiopatică. Valori extrem de mari vor indica o origine tumorală (corioepitelioame, teratoame).

Alte examene utile: dozarea estrogenilor, dozarea 17 CS, test la dexametazon, EEG, explorări neuroradiologice.

BIBLIOGRAFIE

1. Ayala R. A., Nisula B. C., Chen H. C., Hodgen G. D., Ross T. G.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1978, 47, 767,
2. Botella-Llusia J., Tresguerres J. A. F., Vaticon M. D., Ruiz-Gonzales M. C., Martin-Santos F. J., Guadalix F. J., Novo Domínguez H.: *Ann. Endocr.* (Paris), 1978, 39, 439.

Scanned with OKEN Scanner

STERILITATEA CONJUGALĂ

Un cuplu trebuie să fie considerat steril dacă nu a survenit o sarcină după un an de raporturi sexuale regulate fără precauții contraceptive.

Sterilitatea este un simptom ce poate fi cauzat de numeroși factori etiologici. Uneori se asociază doi sau mai mulți factori. Cuplul reprezintă o unitate biologică iar explorarea unei sterilități trebuie să-i cuprindă pe ambii parteneri. Fertilitatea unui cuplu este suma fertilității celor doi parteneri. Subfertilitatea unuia poate fi compensată de hiperfertilitatea celuilalt. Cînd ambii parteneri sînt subfertili prognosticul este rezervat. Fertilitatea este maximă între 15—25 ani, scade la jumătate la 30 ani și la 1/3 sau chiar 1/6 la vîrsta de 35 ani.

În practică factorii esențiali pentru fertilitatea feminină normală sînt următorii : vaginal, cervical, uterin, tubar, endocrin și psihogenic.

— Factorii vaginali : anomalii anatomice severe, infecții (trichomoniază).

— Factorii cervicali : cantitatea și calitatea mucusului cervical depinde de factori anatomici, hormonali, bacterieni, imunitari.

— Factorii uterini : sinechii, pregătire hormonală inadecvată a endometrului, infecții, malformații, malpoziții etc.

— Factori tubari : salpingite, pelviperitonite, endometrioză.

— Factori endocrini : dereglări hipotalamo-hipofizare, disfuncții ovariene, anomalii funcționale tiroidiene și corticosuprarenale, diabetul zaharat.

— Factori psihogenici : amenoreea hipotalamică (psihogenă).

În 30—50% dintre cazuri sterilitatea are o cauză masculină. Factorii cauzali ai sterilității masculine sînt, de asemenea, multipli :

— Factori funcționali : impotența.

— Anomalii anatomice ale organelor genitale externe : hipospadias, alte anomalii împiedicînd coitul normal.

— Cauze urologice : obstrucția ductelor spermatice (25% dintre azoospermiile cu testiculi de mărime normală) prin epididimită gono-

cocică sau tuberculoasă sau malformații congenitale, prostatite, veziculite (cauze de oligospermie sau astenospermie), ejaculare retrogradă în vezica urinară.

— Lipsa fluidului seminal („aspermatism"): tratamente cu guanetidină.

— Spermatogeneză anormală : toate afecțiunile aparatului tubular se asociază de azoospermie sau oligospermie :

— insuficiențe testiculare primare (hipergonodotrope): castrare, anorhie congenitală, atrofie testiculară după traumatisme, orhite, torsiune ; boli ereditare și sindroame degenerative — miotonia atrofică Steinert, sindrom Werner, sindrom Rothmund, sindrom Laurence-Moon-Biedl, sindrom Prader-Labhart-Willi, fibroza chistică a pancreasului ; insuficiența tubulară — afectare exogenă a tubilor (inflamații) : infecții generale, febră tifoidă, oreion, mononucleoză infecțioasă, virusuri ECHO și coxsackie, lues, orhita granulomatoasă, orhita tuberculoasă ; hipertermia — boli febrile, testicul intraabdominal ; radiații ionizante ; compresiuni — varicocel, hidrocel, hematoame ; hipoxemie ; aplazie germinală — sindrom Del Castilo, sindrom Klinefelter ; sindrom Reifenstein, trisomie XYY ;

— insuficiențe testiculare secundare (hipogonadotrope) : insuficiența gonadotropă izolată, sindrom De Morsier-Kallman, panhipopituitarism, malnutriție, hipotiroidie, sindrom adrenogenital, terapie cu estrogeni etc. ;

— cauze imunologice : incompatibilitatea ABO ; procese autoimune ;

— tulburări ale capacitației.

Metode de investigare

Investigarea unui cuplu steril trebuie să fie sistematică, după un plan bine întocmit. Este bine ca explorările să fie făcute separat pentru fiecare din cei doi parteneri. La terminarea acestora, concluziile vor fi discutate cu ambii parteneri și se va propune un plan de tratament. Se vor expune cuplului dificultățile și posibilitățile diverselor explorări precum și șansele terapeuticii.

● Plan de examen al femeii sterile (după Schreiner — 1974 — modificat)

A). Istoric (în absența soțului) :

— General : boli venerice, tuberculoză, disfuncții tiroidiene, diabet zaharat, tabagism, etilism.

— Ginecologic: menarha, caracterul ciclurilor menstruale, avorturi, anexite, intervenţii ginecologice.

— Raporturi sexuale: frecvenţă, durată, tehnică, orgasm.

— Psihologic: motive pentru a dori o sarcină, atitudine faţă de soţ, căsătorii anterioare, copii, atitudine faţă de familia soţului, interese.

B) Stare prezentă:

— Generală: aspect clinic general, hirsutism, virilizare, TA, VSH, hemogramă, BW, examen sumar de urină. Eventual reflexogramă achileană, T_3, T_4, TSH.

— Ginecologică: hipoplazie, himen rigid, vaginite, eroziune cervicală, cervicite, poziţia, forma şi motilitatea uterului, starea anexelor (anexite, parametrită, tumori), frotiu cito-bacteriologic şi cito-hormonal, colposcopie.

C) Teste speciale:

— Curba temperaturii bazale (vezi pg. 255).

— Biopsie endometrială (vezi pg. 250).

— Testul Sims-Hühner (vezi pg. 255).

— Histerosalpingografie.

— Celioscopie, laparascopie.

— Cercetarea anticorpilor antispermatici.

— Explorări hormonale: 17 CS şi 17 OH (PS); pregnandiol urinar; determinarea FSH, LH, GUT; teste tiroidiene — reflexogramă, T_3, T_4, TSH; teste la clomifen (vezi pg. 257); teste la LH—RH (vezi pg. 258); test la HMG (vezi pg. 261).

● Plan de examen al bărbatului steril (după Labhart — 1974 — modificat)

A) Istoric:

— General: — boli venerice, tuberculoză, orhită urliană, torsiune testiculară, traumatisme testiculare, chirurgie genitală: orhidopexie, cură de hidrocel sau varicocel, hernie ingvinală;

— influenţe exogene: alcool, tutun, căldură, iradiere, tratamente cu antimitotice, tipul de îmbrăcăminte (obicei de a purta slip).

— Genital: frecvenţa coitului, durată, tehnică, impotenţă.

— Psihologic: dorinţă de a avea copii, motive, atitudinea faţă de soţie, preocupări profesionale, paternitate cu o altă parteneră.

B) Stare prezentă:

— Generală: aspect clinic general, TA, VSH, hemogramă, BW, examen sumar de urină, status tiroidian;

— coeficientul androgen : barbă, pilozitate, diametrul bicervical şi bitrohanterian, timbrul vocii.

— Genitală : — criptorhidism, hipospadias, hipoplazie genitală ; varicocel, hidrocel, inflamaţii, orhidometrie.

— tuşeu rectal : starea prostatei şi veziculelor seminale.

C) Spermogramă : (vezi pg. 217). Se vor practica cel puţin 2 spermograme la un interval de 74 zile (durata normală a unei spermatogeneze).

D) Examene genetice : cromatina X, cariotip (în caz de anomalii ale organelor genitale externe, caractere sexuale secundare nedezvoltate, testiculi mici, spermogramă anormală).

În caz de spermă patologică :

E) Teste speciale : — explorare endocrină : FSH, LH, GUT, 17 CS, 17 OH, testosteron plasmatic sau urinar, reflexogramă achileană, T_3, T_4, TSH ;

— examenul secreţiei prostatice (masajul prostatei) ;

— biopsie testiculară (vezi pg. 224), examenul permeabilităţii ductelor spermatice (uretrografie, veziculografie).

În concluzie, se poate afirma că explorarea unui cuplu steril constituie o acţiune deosebit de complexă, care cere din partea medicului (sau a echipei de medici) cunoştinţe, multă fermitate şi rigurozitate, iar din partea pacienţilor răbdare şi sinceritate. Numai credinţa într-o reuşită terapeutică — posibilă — poate face ca acţiunea începută să fie dusă la sfîrşit. Bucuria unei sarcini, a maternităţii şi paternităţii va fi răsplata eforturilor şi încrederii.

BIBLIOGRAFIE

1. Labhart A. : The Testis. In: A. Labhart, *Clinical Endocrinology*, Springer-Verlag. Berlin-Heidelberg — New York, 1974, p. 483.
2. Roulier R., Mattei A. : *Ann. Endocr.* (Paris), 1976, 37, 115.
3. Schreiner W. E. : *The ovary*. În : A. Labhart, *Clinical Endocrinology*, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1974, p. 624.

ANEXE

Apariția punctelor secundare de osificare (Fig. 37)

Clinicianul are posibilitatea să aprecieze cu precizie starea dezvoltării scheletului pacientului la un moment dat.

— *Criterii de naștere la termen.* Radiografia de genunchi (clișeu lateral sau antero-posterior) trebuie să evidențieze cu claritate epifiza femurală inferioară deja bine formată.

— *Criterii de vîrstă osoasă în timpul copilăriei.* Precocitatea sau întîrzierea în apariția diverselor epifize poate fi apreciată după indicațiile următorului tablou (vezi fig. 38):

Se va avea în vedere, totuși, că limitele variațiilor fiziologice sînt relativ mari și că se constată frecvent o discordanță între manifestarea radiologică a diverșilor centri de osificare. Din această cauză se recomandă să se extindă examenul la mai multe regiuni (pumn, genunchi și picior etc.).

La pubertate, vîrsta osoasă a fetei este în avans cu aproximativ 2 ani față de băiat.

— *Raporturile între vîrsta osoasă și debutul pubertății*:

Debutul pubertății poate fi prevăzut mai exact luînd drept criteriu dezvoltarea osoasă decît talia și vîrsta cronologică. Cu cît dezvoltarea osoasă va fi mai rapidă și neîntreruptă, cu atît pubertatea va fi mai precoce și invers. De asemenea, există un raport între talia definitivă a unui individ și vîrsta de apariție și gradul de maturitate a diferitelor puncte de osificare.

Există diverse atlase care permit această corelare. Există o corelație foarte precisă între apariția sesamoidului policelui și debutul pubertății. La fete, primele menstre pot fi așteptate în cele 6 luni ce urmează debutului osificării crestei iliace.

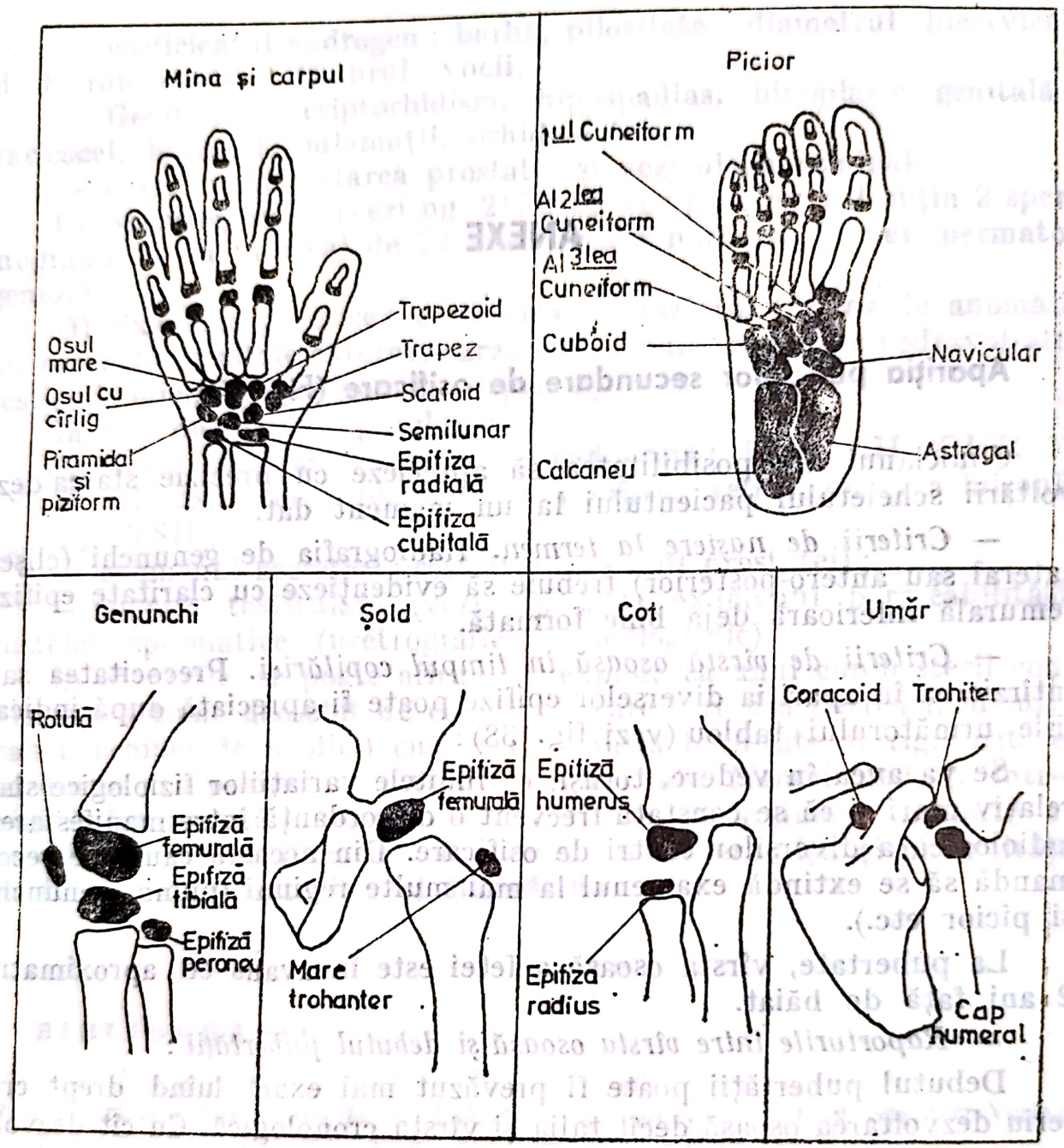


Fig. 37 Apariția punctelor secundare de osificare

— *Indicațiile determinării vîrstei osoase* :

Hipotiroidia (vezi pg. 82) se caracterizează prin neta întîrziere în apariția punctelor de osificare. Tratamentul trebuie să se însoțească de determinări repetate.

Nanismul hipofizar (vezi pg. 23) : Întîrzierea vîrstei osoase este la fel de importantă ca și întîrzierea creșterii.

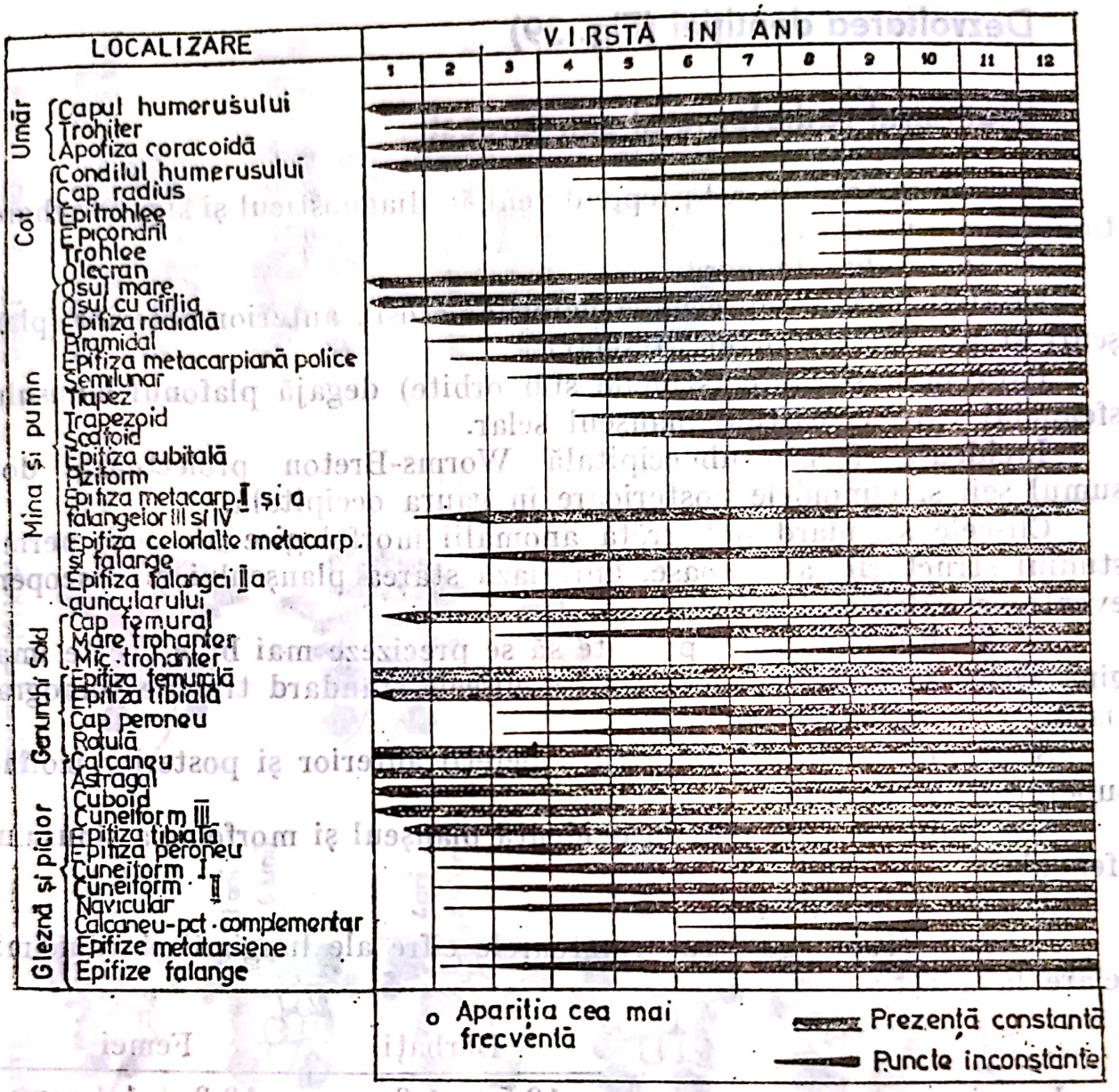


Fig. 38 Apariția punctelor secundare de osificare
(Documenta Geigy — Tables scientifiques — ed. 7)

Gigantismul hipofizar (vezi pg. 19): Creșterea este rapidă în timp ce osificarea rămîne normală pentru vîrsta cronologică a copilului.

Sindromul adrenogenital (cu pseudo pubertate precoce) (vezi pg. 188): Vîrsta osoasă este foarte în avans față de creștere. Sudura prematură a epifizelor menține talia anormal de mică.

Pubertatea precoce (vezi pg. 234, 274): Dezvoltarea osoasă ca și creșterea longitudinală sînt anormal de rapide, prima chiar mai marcată decît a doua.

Scanned with OKEN Scanner

Dezvoltarea dentiției (Fig. 39)

Examenul radiologic al șeii turcești

Radiologia are un rol preponderent în diagnosticul și supravegherea tumorilor hipofizare.

— *Incidența standard*

Profilul permite aprecierea pereților osoși : anterior, inferior (planșeul) și posterior (dorsumul selar).

Fața în nas-frunte (stîncile sub orbite) degajă plafonul sinusului sfenoidal care constituie planșeul selar.

Incidența fronto-suboccipitală Worms-Breton proiectează dorsumul șeii și clinoidele posterioare în gaura occipitală.

Clișeele standard pot arăta anomalii morfologice ale șeii, permit studiul structurii sale osoase, apreciază starea planșeului și descoperă eventuale calcificări intraselare.

— *Studiul tomografic* permite să se precizeze mai bine aceste imagini. Orice șa ce pare anormală pe clișeele standard trebuie tomografiată.

Secțiunile de profil analizează pereții anterior și posterior izolînd superpozițiile laterale.

Secțiunile de față pun în evidență planșeul și morfologia sinusului sfenoidal.

Metode de măsurare

Acheson (1956) găsește următoarele cifre ale lungimii și adîncimii selare la adult :

	Bărbați	Femei
Lungime	13,5 ± 1,8 mm	13,3 ± 1,4 mm
Înălțime	7,2 ± 1,2 mm	7,1 ± 1,1 mm

Camp (1923) notase lungimi normale între 5—16 mm, cu o medie de 10,6 mm și înălțimi între 5—12 mm cu o medie de 8,1 mm.

Martinez-Farinas (1967) propune determinarea unui index selar după formula :

$$\frac{\text{Diametrul antero posterior selar}}{\text{Diametrul antero posterior cranian}} \times 100.$$

Indexul are valori normale de 5—7 și evocă o tumoră hipofizară cînd este cuprins între 8 și 20.

Fig. 39 Dezvoltarea dentiției

Di Chiro și Nelson (1962) propun determinarea volumului selar măsurînd pe clișee standard de profil lungimea și înălțimea șeii și pe clișeul de față lărgimea plafonului sinusului sfenoidal. Volumul normal determinat prin această metodă este de 340—1092 mm³ cu o medie de 594 mm³.

Convard și colab. (1976) determină volumul examinînd secțiuni tomografice realizate cu ajutorul unui aparat cu baleiaj complex și cu mărire constantă. Secțiunile de profil permit măsurarea lungimii (diametrul anteroposterior cel mai mare), aditusului (distanța între tuberculul șeii și vîrful lamei patrulatere pe planul median) și a înălțimii (distanța între punctul cel mai decliv al planșeului și aditus). Secțiunile de față permit determinarea lățimii sau a diametrului transversal (se apreciază indirect prin măsurarea distanței ce separă cele două clinoide anterioare în porțiunea lor cea mai posterioară) (vezi fig. 40).

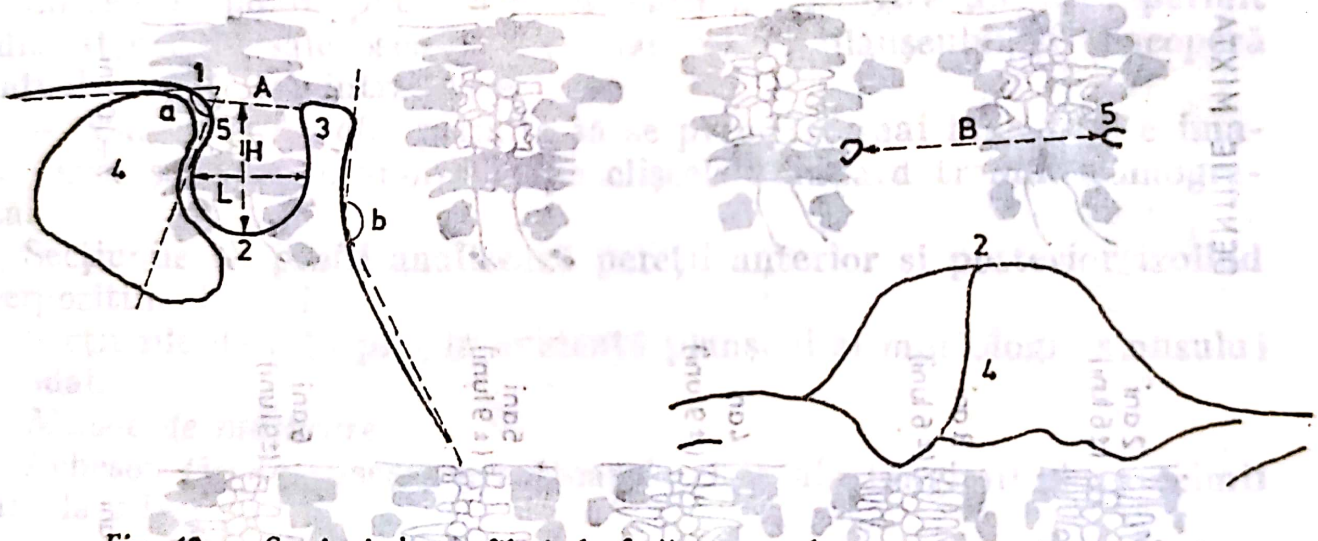


Fig. 40 — Secțiuni de profil și de față pentru determinarea volumului selar
A — Aditus; H — Înălțime; L — Lungime; B — Lățime; a — Unghi jugum — perete anterior; b — Unghi dorsum-clivus; 1 — Tuberculul șeii; 2 — Planșeu; 3 — Dorsum selar; 4 — Sinus sfenoid; 5 — Clinoide anterioare.

Volumul este dat de formula : 1/2 (Lungime × Înălțime × Lățime). Diametrele radiologice astfel obținute sînt corijate prin factorul de mărire care trebuie determinat în mog obligatoriu.

	Valori medii	Cifre extreme
Lungime	11 mm	9—13 mm
Înălțime	8,3 mm	6—11,5 mm
Lățime	23,5 mm	20—34,5 mm
Volum	1056 mm³	726—1495 mm³

Autorii consideră că în general valorile normale sînt inferioare cifrei de 1450 mm³, volumele patologice superioare celei de 1 600 mm³, iar volumele „limită" între 1450—1600 mm³. În acromegalie volumul selar este de obicei crescut, dar sînt și cazuri cu șa normală (Convard). Adenoamele nesecretate determină constant o mărire a volumului șeii. În sindromul Cushing și în sindromul amenoree-galactoree șaua este cel mai adesea normală. Supravegherea volumului selar la acești bolnavi este deosebit de importantă. De obicei, este vorba de adenoame cu evoluție lentă, de talie mică, a căror volum rămîne mult timp normal sau la limită. Creșterea volumului selar la două examene succesive practicate în condiții identice este un element esențial de diagnostic. Această creștere, atunci cînd este semnificativă, este martorul unui proces expansiv intraselar. Un volum selar net crescut mărturisește aproape întotdeauna o tumoră hipofizară. Vor trebui eliminate : o tumoră paraselară ; o hipertensiune intracraniană ; posibilitatea unei șei turcești „vide" („emptey sella turcica") (vezi pg. 21) unde mărirea este datorată unui diverticul arahnoidian intraselar cu refularea, adesea, a unei glande normale. Rămîne ca alte metode să permită această diferențiere : encefalografie gazoasă simplă sau fracționată și mai ales metoda scanner (6).

Testul cromatinei sexuale

Cromatina sexuală se prezintă diferit la cele două sexe :

— *la femeie* prin inactivare genică a unuia din cei doi cromozomi X se formează un corpuscul de heterocromatină, denumit cromatina X, vizibil la microscop pe un preparat corespunzător colorat ;

— *la bărbat*, în nucleul interfazic, se observă în lumină ultravioletă un corpuscul F sau cromatina Y pe preparate tratate cu substanțe fluorescente.

Cromatina X :

Se observă în majoritatea țesuturilor provenite de la o persoană de sex feminin. În practică se utilizează frotiuri de mucoasă bucală. În celulele epiteliului bucal cromatina X se prezintă sub forma unui corpuscul cromatinian („corpuscul Barr"), condensat și intens bazofil, situat de obicei periferic și lipit de fața internă a membranei nucleare, de formă ovală sau plan convexă, cu o mărime de $1 \pm 0{,}3$ microni. Procentul mediu al celulelor „cromatin pozitive" este de 30—40% la persoanele normale de sex feminin. În diferite stări patologice apar

modificări ale numărului și mărimii corpusculului de cromatină X, exprimînd modificări corespunzătoare ale cromozomilor X.

Utilitate :

— precizarea sexului genetic și orientarea sexului civil ;

— diagnosticul disgeneziilor gonadale ;

— în medicina legală pentru stabilirea provenienței petelor de sînge, firelor de păr, altor resturi de țesuturi.

Limite

Acestea sînt determinate de variațiile numerice ale celulelor cromatin negative. În principiu o frecvență sub 15—20% de celule cromatin pozitive impune repetarea probei și eventual cercetarea cromosomilor.

Tehnică

Se raclează ușor cu ajutorul unei lame de recoltare mucoasa bucală în regiunea jugală sau, la copii și pacienții dificili, fața internă a buzei inferioare și/sau superioare. Produsul recoltat din prima raclare se îndepărtează cu o bucată de tifon. Fără ca pacientul să închidă gura se face în același loc o a doua raclare mai viguroasă. Se întinde un frotiu relativ gros pe o altă lamă, pe o suprafață mică. Această lamă se introduce repede în baia de fixare. Se execută minimum două lame din regiuni diferite ale mucoasei bucale. Fixarea se face cu amestec alcool etilic absolut — acid acetic glacial (91 : 1) timp de 1 h. Urmează o hidratare (trecere în băi de alcool 70° și 50° și două băi de apă distilată, cîte 5') și o hidroliză acidă (10' în HCI 5 N). Apoi se execută colorarea în baia de colorant timp de 2—5' și clarificarea în două băi de xilol.

Examinarea se face la microscop cu imersie, cu ocular 7 X, filtru verde. Cromatîna apare colorată roz și corpusculii de cromatină X în roșu carmin intens.

Un frotiu bun trebuie să aibă un număr suficient de celule, să fie bine fixat și colorat suficient de contrastant.

Se vor examina minimum 4 cîmpuri pe fiecare lamă, numărînd cel puțin 300 nuclei. Se calculează procentul de celule cromatin pozitive. Se vor aprecia, de asemenea, modificările de mărime (indiciu a unor anomalii în structura cromozomului X, și numărul corpusculilor per nucleu (indicator al monosomiei X și a polisomiilor X).

Studiul cromozomilor umani

În celulele somatice la om există în mod normal 46 de cromozomi : 22 de perechi de autozomi și o pereche de gonozomi (XX la femeie și XY la bărbat).

Scanned with OKEN Scanner

Metodele de cercetare a cromozomilor umani se bazează pe 3 principii fundamentale : obţinerea de celule în diviziune ; „blocarea" mitozei în pro-metafază ; dispunerea cromozomilor în acelaşi plan, cît mai separaţi unul de altul.

Obţinerea de celule în diviziune se realizează prin : analiză directă a ţesuturilor care se divid activ (măduvă osoasă, gonade, tumori) ; cultivarea diferitelor ţesuturi : sînge periferic (limfocite), ţesut conjunctiv, celule din lichid amniotic.

Pentru studiul curent al cromozomilor umani se utilizează de obicei culturile de limfocite.

Se parcurg mai multe etape pînă la obţinerea unui rezultat : prelevare, cultură, tratament cu colchicină pentru a acumula mitozele, şoc hipotonic, fixare, etalare, colorare cu coloranţi bazici, examen la microscop, fotografiere, decupare şi realizarea cariotipului.

Numărul celulelor examinate depinde de caz şi de posibilităţile laboratorului. Practic, examinarea directă la microscop a 10 celule şi „tiparea" altor 6 (în total 16 celule) oferă suficientă siguranţă pentru diagnostic.

Standarde antropometrice actuale pentru copii şi adolescenţi între 3—18 ani

(M. Popa, I. Florea, V. Ionescu, Marta Ciovîrnache — Institutul de endocrinologie Bucureşti, 1971)

Tabelele sînt valabile pentru mediul urban. Pentru mediul rural se indică a fi apreciate cu 1 DS în minus.

Detalii de utilizare practică.

Pe coloanele cu medii se constată că media staturii pentru o vîrstă dată corespunde aproximativ cu media pentru vîrsta imediat inferioară plus o deviaţie standard, sau cu media pentru vîrsta imediat superioară minus o deviaţie standard.

Se cunoaşte că dintr-o populaţie dată, 99,35% se încadrează în limitele medii de $\pm$ 3 deviaţii standard, deci aproximativ $\pm$ 3 ani de vîrstă.

Tot ce depăşeşte în $\pm$ aceste limite vor fi socotite cazuri patologice care necesită să fie dispensarizate şi investigate pentru precizarea etiologiei tulburării de creştere.

De exemplu, dacă un copil de 10 ani are înălţimea mai mică decît media pentru 7 ani sau mai mare decît pentru 13 ani va trebui inves-

tigat pentru precizarea etiologiei tulburării de creștere și va fi îndrumat pentru aceasta la un serviciu de endocrinologie.

În privința celorlalți parametri, menționăm că ei nu pot fi judecați separat ci numai în corelație și raportați la statură.

La pg. 297 și 298 sînt redate tabelele sinoptice rezumative cu media și deviația standard a 11 dimensiuni corporale la cele două sexe între 3—18 ani.

	G	S	P.S.	S.S.	DBA	DBT	P.T.	P.A.	P.B.	C.C.
Fete										
+3 DS	75,3	175,4	93,6	143,8	39,5	35,8	96,6	77,3	111,3	58,4
+2 DS	68,7	170,1	89,6	139,1	37,8	34,1	91,5	72,8	105,6	57,0
+1 DS	62,1	164,8	85,7	134,5	36,2	32,5	86,5	68,2	100,0	55,7
M F	55,5	159,6	81,8	129,8	34,5	30,8	81,5	63,7	94,3	54,3
18 ani										
−1 DS	49,0	154,3	77,8	125,1	32,8	29,1	76,4	59,1	88,7	52,9
−2 DS	42,4	149,0	73,9	120,4	31,2	27,4	71,4	54,6	83,0	51,6
−3 DS	35,8	143,7	70,0	115,7	29,5	25,8	66,3	50,0	77,3	50,2
+3 DS	79,9	178,0	93,9	146,7	39,7	36,5	97,2	80,6	112,6	60,8
+2 DS	72,1	172,0	89,9	141,2	37,9	34,7	92,0	75,2	106,6	58,7
+1 DS	64,3	116,0	85,8	135,7	36,2	32,8	86,8	69,9	100,5	56,6
M F	56,5	160,0	81,8	130,3	34,5	31,0	81,7	64,5	94,5	54,4
17 ani										
−1 DS	48,7	154,0	77,7	124,8	34,7	29,1	76,5	59,1	88,4	52,3
−2 DS	40,9	148,0	73,7	119,3	31,0	27,3	71,3	53,7	82,4	50,2
−3 DS	33,1	142,0	69,6	113,9	29,3	25,4	66,1	48,3	76,4	48,1
+3 DS	77,7	176,7	94,3	145,3	39,5	36,4	96,1	81,3	110,4	58,7
+2 DS	69,8	170,9	90,1	140,0	37,7	34,5	90,9	75,6	104,5	57,2
+1 DS	61,9	165,0	86,0	134,0	36,0	32,7	85,8	69,9	98,6	55,7
M F	54,0	159,1	81,8	129,5	34,3	30,8	80,6	64,2	92,7	54,3
16 ani										
−1 DS	46,1	153,2	77,7	124,2	32,6	28,9	75,5	58,6	86,8	52,8
−2 DS	38,2	147,3	73,5	118,9	30,9	27,1	70,3	52,9	80,9	51,3
−3 DS	30,4	141,4	69,4	113,6	29,1	25,2	65,1	47,2	75,0	49,9
+3 DS	75,9	174,3	93,5	143,4	39,2	35,8	96,7	81,7	111,0	58,5
+2 DS	68,1	169,0	89,5	138,5	37,5	34,0	91,1	78,8	104,5	57,0
+1 DS	60,3	163,7	85,6	133,6	35,8	32,2	85,4	69,8	97,9	55,6
M F DS	52,6	158,4	81,6	128,7	34,1	30,3	79,8	63,9	91,4	54,1
15 ani										
−1 DS	44,7	153,1	77,6	123,8	32,4	28,5	74,2	58,0	84,8	52,7
−2 DS	36,9	137,8	73,6	118,9	30,7	26,6	68,6	52,1	78,3	51,3
−3 DS	29,1	142,5	69,7	114,0	29,1	24,1	63,0	46,1	71,7	49,8

		AG	TS	P.S.	S.S.	DBA	DBT	P.T.	P.A.	P.B.	C.C.
+3	DS	74,5	175,5	93,7	143,8	39,1	35,4	94,5	81,6	108,5	58,3
+2	DS	66,6	169,4	89,4	138,5	37,4	33,5	89,2	75,4	102,1	56,8
+1	DS	58,7	163,4	85,4	133,2	35,6	31,6	83,9	69,9	95,8	55,4
M F		50,8	157,4	81,3	127,8	33,8	29,7	78,6	64,1	89,5	54,0
14 ani											
−1	DS	42,8	151,3	77,2	122,5	32,1	27,8	73,3	58,2	83,1	52,5
−2	DS	34,9	145,3	73,1	119,2	30,3	25,9	67,9	52,4	76,8	51,1
−3	DS	27,0	139,0	69,0	117,2	28,5	24,0	62,6	46,5	70,4	49,1
+3	DS	69,9	173,4	92,4	144,2	38,4	35,5	91,6	78,7	105,9	58,1
+2	DS	62,0	166,9	88,3	137,9	36,5	33,2	86,3	73,1	99,1	56,6
+1	DS	54,0	160,5	84,1	131,5	34,7	30,9	81,0	67,6	92,3	55,2
M F		46,1	154,0	80,0	125,2	32,8	28,6	75,7	62,0	85,5	53,7
13 ani											
−1	DS	38,1	147,6	75,9	118,9	31,0	26,2	70,4	56,5	78,7	52,3
−2	DS	30,2	141,1	71,8	112,5	29,1	23,9	65,1	50,9	71,9	50,8
−3	DS	22,2	134,7	67,6	106,2	27,3	21,7	59,8	45,3	65,1	49,4
+3	DS	65,3	172,0	90,3	140,1	37,9	33,7	90,9	76,0	102,8	57,6
+2	DS	57,4	164,4	85,8	133,7	35,9	31,5	84,8	70,9	95,4	56,1
+1	DS	49,5	156,9	81,2	127,2	33,9	29,3	78,8	65,7	88,1	54,6
M F		41,6	149,3	76,7	120,7	31,8	27,1	72,1	60,6	80,6	53,2
12 ani											
−1	DS	33,7	141,8	72,1	114,2	29,8	24,9	66,7	55,5	73,4	51,7
−2	DS	25,8	134,2	67,6	107,8	27,8	22,7	60,7	50,4	66,1	50,2
−3	DS	17,8	126,7	63,0	101,3	25,8	20,5	54,6	45,3	58,8	48,7
+3	DS	56,2	163,3	88,0	133,4	36,1	31,6	85,5	75,1	96,0	59,2
+2	DS	49,4	156,4	83,4	127,3	34,2	29,6	79,8	69,8	89,4	57,1
+1	DS	42,6	149,4	78,7	121,2	34,4	27,5	74,2	64,3	82,9	54,9
M F		35,8	142,5	74,0	115,0	30,5	25,4	68,6	58,8	76,3	52,8
11 ani											
−1	DS	29,0	135,6	69,3	108,9	28,6	23,2	62,9	53,4	69,7	50,7
−2	DS	24,2	148,6	64,7	102,8	26,8	21,2	57,3	48,0	63,2	48,6
−3	DS	15,5	141,7	60,0	96,0	24,9	19,1	51,7	42,5	56,6	46,4
+3	DS	52,0	157,2	83,3	129,0	34,6	30,3	82,4	84,1	93,0	56,5
+2	DS	45,3	150,3	79,0	122,6	32,8	28,2	76,7	68,4	86,1	55,0
+1	DS	38,7	143,3	74,7	116,2	31,0	26,2	71,0	62,7	79,3	53,6
M F		32,0	136,4	70,4	109,7	29,2	24,1	65,3	57,0	72,4	52,1
10 ani											
−1	DS	25,3	129,4	66,1	103,3	27,4	22,1	59,6	51,3	65,5	50,6
−2	DS	18,7	122,4	61,8	96,9	25,5	20,0	54,0	45,5	58,6	49,1
−3	DS	12,0	115,5	57,5	90,5	23,7	18,0	48,3	39,8	57,7	47,6

Scanned with OKEN Scanner

		G	S	P.S.	S.S.	DBA	DBT	P.T.	P.A.	P.B.	C.C.
+3	DS	43,8	149,9	79,6	121,2	34,0	28,3	77,3	71,4	87,3	56,2
+2	DS	38,8	143,8	75,4	115,9	32,1	26,5	72,4	66,2	81,5	54,8
+1	DS	33,8	137,7	71,2	110,6	30,2	24,7	67,5	61,0	75,8	53,4
M F		28,7	131,6	67,0	105,3	28,3	27,9	62,6	55,7	70,0	52,0
9 ani											
−1	DS	23,7	125,5	62,8	100,0	26,3	21,3	57,7	50,5	64,2	50,6
−2	DS	18,7	119,4	58,6	94,6	24,4	19,4	52,8	45,3	58,4	49,2
−3	DS	13,6	113,3	54,4	89,3	22,5	17,6	48,0	40,1	52,6	47,8
+3	DS	38,8	144,1	75,0	115,9	32,3	27,3	73,5	67,5	82,3	56,4
+2	DS	34,4	138,3	71,3	110,8	30,6	25,4	69,1	63,0	77,0	54,7
+1	DS	30,1	132,5	67,5	105,8	28,8	23,6	64,7	58,5	71,8	53,1
M F		25,8	146,7	63,8	100,7	27,1	21,8	60,3	54,1	66,5	51,4
8 ani											
−1	DS	21,5	120,9	60,1	95,7	25,3	19,9	55,9	49,6	61,2	49,8
−2	DS	17,2	115,1	56,3	90,6	23,5	18,1	51,5	45,1	55,9	48,1
−3	DS	12,9	109,3	52,6	85,6	21,8	16,2	47,1	40,6	50,6	46,5
+3	DS	34,0	136,9	70,2	109,4	30,6	25,2	68,0	65,5	79,1	55,4
+2	DS	30,2	131,0	66,5	104,3	28,9	23,6	64,5	61,3	73,8	53,9
+1	DS	26,5	125,1	62,4	99,2	27,2	22,0	61,1	57,0	68,4	52,4
M F		22,7	119,2	59,0	94,1	25,5	20,4	57,6	52,7	63,1	50,9
7 ani											
−1	DS	19,0	113,2	55,2	88,9	23,9	18,8	54,1	48,5	57,7	49,4
−2	DS	15,2	107,3	51,5	83,8	22,2	17,2	50,7	44,4	52,4	47,9
−3	DS	11,5	101,4	47,8	78,7	20,5	15,6	47,2	39,9	47,1	46,5
+3	DS	29,6	129,6	65,3	103,8	28,4	23,2	64,7	61,8	73,4	54,8
+2	DS	26,6	124,6	62,1	99,2	27,2	22,0	61,8	58,4	69,4	53,4
+1	DS	23,7	119,6	59,0	94,7	25,9	40,9	58,9	55,1	65,1	51,9
M F		20,8	114,5	55,9	90,1	24,6	19,7	56,0	51,7	60,9	50,5
6 ani											
−1	DS	17,9	109,5	52,8	85,5	23,4	18,5	53,1	48,4	56,8	49,1
−2	DS	15,0	104,5	49,6	81,0	22,1	17,3	50,1	45,0	52,6	47,7
−3	DS	12,0	99,4	46,5	76,4	20,8	16,1	47,2	41,6	48,6	46,2
+3	DS	26,9	124,6	62,0	98,5	27,3	22,2	64,3	60,4	70,7	54,2
+2	DS	24,11	119,1	58,7	93,9	26,0	21,0	59,6	57,2	66,5	52,8
+1	DS	21,3	113,8	55,4	89,3	24,8	19,8	56,9	53,9	64,4	51,3
M F		18,6	108,4	52,2	84,7	23,5	18,7	54,2	50,7	58,3	49,9
5 ani											
−1	DS	15,8	103,0	48,9	80,1	22,2	17,5	51,4	47,4	54,1	48,4
−2	DS	13,1	97,7	45,6	75,5	21,0	16,3	48,7	44,2	50,0	47,0
−3	DS	10,3	92,3	42,4	70,8	19,7	15,1	46,0	40,9	45,8	45,4

Scanned with OKEN Scanner

		G	S	P.S.	S.S.	DBA	DBT	P.T.	P.A.	P.B.	C.C.
+3	DS	22,1	114,2	55,8	91,0	25,8	20,6	59,1	58,7	64,7	53,6
+2	DS	20,2	109,8	53,0	86,8	24,6	19,6	56,9	55,8	61,6	52,2
+1	DS	18,2	105,3	50,2	82,6	23,3	18,7	54,7	53,0	58,4	50,9
M F		16,3	100,9	47,5	78,4	22,1	17,7	52,5	50,1	55,2	49,5
4 ani											
−1	DS	14,4	96,5	44,7	74,1	20,9	16,8	50,3	47,2	52,0	48,1
−2	DS	12,4	92,0	41,9	69,9	19,7	15,8	48,1	44,4	48,9	46,7
−3	DS	10,5	87,6	39,2	65,7	18,4	14,9	45,9	41,5	45,7	45,3
+3	DS	19,7	108,5	52,5	83,5	24,7	21,1	57,7	56,1	63,3	52,6
+2	DS	18,0	104,1	49,7	80,2	23,5	19,8	55,5	53,9	60,0	51,3
+1	DS	16,3	99,7	47,0	76,7	22,2	18,4	53,3	51,6	56,8	50,0
M F		14,6	95,3	44,3	73,3	21,0	17,1	51,1	49,3	53,5	48,7
3 ani											
−1	DS	12,9	90,9	41,5	69,9	19,8	15,7	49,8	47,1	50,3	47,4
−2	DS	11,3	86,5	38,8	66,4	18,6	14,4	46,8	44,8	47,0	46,1
−3	DS	9,6	82,0	36,0	63,0	17,4	13,0	44,6	42,6	43,8	44,8
Băieți											
+3	DS	89,7	191,7	102,1	157,3	45,3	36,2	106,2	88,1	107,0	60,0
+2	DS	81,5	185,5	97,9	152,0	43,1	34,6	100,4	82,5	102,1	58,6
+1	DS	73,3	179,4	93,6	146,6	40,9	33,0	94,6	76,9	97,2	57,3
M B		65,1	173,2	89,3	141,3	38,7	31,4	88,8	71,3	92,3	55,9
18-ani											
−1	DS	56,8	167,0	85,0	136,0	36,5	29,8	83,0	65,7	87,3	54,5
−2	DS	48,6	160,8	80,7	130,6	34,3	28,2	77,3	60,1	82,4	53,2
−3	DS	40,4	154,6	76,4	125,3	32,1	26,6	71,5	54,5	77,5	51,8
+3	DS	90,0	192,2	102,9	158,9	44,6	36,1	104,9	86,4	108,0	61,1
+2	DS	81,2	185,5	98,2	152,8	42,4	34,4	99,1	81,2	102,5	59,4
+1	DS	72,4	178,8	93,5	146,7	40,2	32,8	93,3	76,0	97,1	57,7
M B		63,6	172,2	88,8	140,6	38,0	31,1	87,5	70,8	91,6	56,0
17 ani											
−1	DS	54,8	165,5	84,1	134,5	35,8	29,4	81,6	65,6	86,2	54,3
−2	DS	46,0	158,8	79,4	128,4	33,8	27,7	75,8	60,5	80,7	52,6
−3	DS	37,2	152,1	74,6	122,3	31,7	26,4	70,0	55,3	75,3	50,9
+3	DS	88,4	191,1	103,0	158,1	143,6	36,5	102,6	86,8	106,8	60,7
+2	DS	77,3	184,9	98,2	151,9	41,5	34,6	96,9	81,2	101,2	59,0
+1	DS	70,2	178,0	93,4	145,7	39,4	32,7	91,2	75,7	95,6	57,3
M B	DS	61,1	171,0	88,7	139,6	37,3	30,9	85,5	70,1	90,1	55,7
16 ani											
−1	DS	52,1	164,1	83,9	133,4	35,2	29,0	79,8	64,5	84,5	54,0
−2	DS	43,0	157,1	79,1	127,2	33,1	27,1	74,1	58,9	78,9	52,3
−3	DS	33,9	150,2	74,3	121,0	31,0	25,2	68,4	53,4	73,3	50,7

Scanned with OKEN Scanner

		G	S	P.S.	S.S.	DBA	DBT	P.T.	P.A.	P.B.	C.C.
+3	DS	82,8	189,2	100,8	151,2	42,8	36,4	99,6	85,0	105,8	59,7
+2	DS	73,4	181,1	95,9	148,3	40,3	34,1	93,4	69,3	99,0	58,1
+1	DS	64,0	173,1	91,0	141,3	37,8	31,8	87,2	73,6	92,8	56,6
M B		54,6	165,1	86,1	134,4	35,3	29,6	81,0	67,9	86,5	55,0
15 ani											
−1	DS	45,2	157,1	81,2	127,5	32,8	27,3	74,8	62,2	80,3	53,4
−2	DS	35,8	149,1	76,3	120,6	30,3	25,0	68,6	56,5	74,1	51,9
−3	DS	26,4	141,1	71,4	113,6	27,8	22,7	62,4	50,8	67,8	50,3
+3	DS	77,2	185,5	99,5	154,0	42,0	35,2	96,0	81,3	103,0	59,7
+2	DS	68,1	179,1	94,3	146,1	39,4	32,9	89,7	76,0	96,5	58,0
+1	DS	58,9	169,7	89,0	138,2	36,8	30,6	83,6	70,6	89,9	56,3
M B		49,8	160,2	83,7	130,3	34,2	28,3	77,4	65,3	83,4	54,6
14 ani											
−1	DS	40,6	150,8	78,4	122,4	31,6	25,9	71,2	59,9	76,9	53,0
−2	DS	31,5	141,4	73,2	114,5	29,0	23,6	65,0	54,6	70,4	51,3
−3	DS	22,4	132,0	67,9	106,6	26,4	21,3	58,8	49,3	63,9	49,6
+3	DS	66,8	177,1	94,7	145,0	39,0	33,3	90,4	79,5	97,4	58,3
+2	DS	58,9	168,9	89,7	137,9	36,8	31,1	84,7	74,1	91,3	56,8
+1	DS	51,1	160,8	84,8	130,8	34,6	28,9	78,9	68,8	85,1	55,3
M B		43,2	152,6	79,9	123,6	32,4	26,6	73,2	63,4	79,0	53,8
13 ani											
−1	DS	35,3	144,4	75,0	116,5	30,2	24,4	67,5	58,1	72,9	52,3
−2	DS	27,5	136,2	70,1	109,3	28,0	22,1	61,8	52,7	66,8	51,0
−3	DS	19,6	128,1	65,1	102,2	26,8	19,9	56,1	47,3	60,7	49,3
+3	DS	64,9	171,7	92,4	140,8	37,4	32,0	87,9	78,7	96,3	58,1
+2	DS	56,5	163,7	87,1	133,6	35,3	29,9	82,1	72,9	89,7	56,6
+1	DS	48,1	155,7	81,9	126,4	33,2	27,8	76,3	67,0	83,1	55,1
M B		39,7	147,7	76,7	119,3	31,1	25,7	70,5	61,2	76,5	53,6
12 ani											
−1	DS	31,3	139,7	71,5	112,1	29,1	23,6	64,6	55,4	69,9	52,1
−2	DS	22,9	131,7	66,2	105,0	27,0	21,5	58,8	49,5	63,3	50,6
−3	DS	14,5	123,6	61,0	97,0	24,9	19,4	53,0	43,7	56,6	49,1
+3	DS	52,5	160,1	85,8	130,3	35,1	29,6	81,6	73,6	90,6	57,6
+2	DS	46,7	153,8	81,5	124,8	33,5	27,9	77,0	68,9	84,9	56,1
+1	DS	40,8	147,5	77,3	119,3	31,8	26,2	72,3	64,1	79,1	54,7
M B		35,0	141,2	73,0	113,8	30,2	24,5	67,7	59,4	73,4	53,2
11 ani											
−1	DS	29,1	135,0	68,7	108,3	28,6	22,8	63,1	54,6	67,6	51,8
−2	DS	23,3	128,8	64,5	102,8	26,9	21,2	58,5	49,9	61,9	50,3
−3	DS	17,4	122,4	60,2	97,3	25,3	19,5	53,8	56,1	56,1	48,9

Scanned with OKEN Scanner

		G	S	P.S.	S.S.	DBA	DBT	P.T.	P.A.	P.B.	C.C.
+3	DS	51,5	154,2	81,7	125,5	34,8	29,6	80,6	74,8	90,2	57,6
+2	DS	45,1	148,3	77,7	120,1	33,0	27,6	75,7	69,3	83,8	56,1
+1	DS	38,7	142,4	73,8	114,8	31,1	25,5	70,7	63,8	77,4	54,5
M B		32,3	136,4	69,8	109,4	29,2	23,5	65,8	58,4	71,0	53,0
10 ani											
−1	DS	25,8	130,5	65,8	104,0	27,4	21,5	60,8	52,9	64,6	51,4
−2	DS	19,4	124,6	61,9	98,7	25,5	19,4	55,9	47,4	58,2	49,9
−3	DS	13,0	118,6	57,9	93,4	23,6	17,4	50,9	42,0	51,8	48,4
+3	DS	43,8	149,4	79,0	120,7	34,5	27,9	76,4	71,8	84,7	56,9
+2	DS	38,9	143,7	75,0	115,0	32,5	26,1	72,1	66,8	79,3	55,4
+1	DS	33,9	138,0	71,0	110,7	30,4	24,4	67,8	61,8	73,9	53,9
M B		29,0	132,3	67,0	105,7	28,5	22,7	63,4	56,8	68,6	52,5
9 ani											
−1	DS	24,1	126,7	63,0	100,6	26,2	21,0	59,1	51,7	63,6	51,0
−2	DS	19,2	121,0	59,0	95,6	24,1	19,2	54,8	46,7	57,8	49,6
−3	DS	14,2	115,3	55,0	90,6	22,0	17,5	50,5	41,7	52,4	48,1
+3	DS	39,7	142,4	73,2	114,4	32,5	26,4	74,6	69,3	80,4	56,2
+2	DS	33,9	137,0	70,0	109,7	30,7	24,9	70,2	64,5	75,4	54,8
+1	DS	29,9	131,7	66,7	105,0	29,0	23,3	65,8	59,7	70,4	53,4
M B		25,9	126,4	63,3	100,3	27,3	21,8	61,4	55,0	65,3	52,0
8 ani											
−1	DS	21,8	121,1	60,0	95,6	25,5	20,2	56,9	50,2	60,3	50,6
−2	DS	17,8	115,8	56,6	90,9	23,8	18,7	52,5	45,4	55,3	49,2
−3	DS	13,8	110,5	53,3	86,2	22,0	17,1	48,1	40,6	50,3	47,7
+3	DS	31,1	135,4	68,6	107,7	29,6	23,8	67,5	63,1	73,1	56,2
+2	DS	28,3	130,2	65,3	103,2	28,3	22,6	64,5	59,7	69,1	54,7
+1	DS	25,4	125,1	62,1	98,8	27,0	21,4	61,5	56,4	65,1	53,2
M B		22,6	119,9	58,8	94,4	25,7	20,2	58,4	53,0	61,0	51,7
7 ani											
−1	DS	19,7	114,7	55,5	90,0	24,3	19,0	55,4	49,7	57,0	50,2
−2	DS	16,9	109,5	52,2	85,6	23,0	17,8	52,4	46,3	52,9	48,7
−3	DS	14,1	104,3	49,0	81,2	21,7	16,5	49,3	43,0	48,9	47,2
+3	DS	30,3	132,4	67,8	104,9	28,6	23,5	65,7	61,9	72,1	55,7
+2	DS	27,2	126,7	63,9	100,1	27,4	22,2	62,9	58,7	67,9	54,3
+1	DS	24,1	121,1	60,1	95,4	26,1	20,9	60,0	55,6	63,6	52,9
M B		21,1	115,5	56,2	90,6	24,9	19,6	57,2	52,4	59,3	51,5
6 ani											
−1	DS	18,0	109,8	52,4	85,9	23,6	18,3	54,3	49,2	55,0	50,1
−2	DS	15,0	104,2	48,5	81,2	22,4	17,0	51,5	46,0	50,8	48,7
−3	DS	12,0	98,5	44,7	76,4	21,1	15,7	48,7	42,8	46,6	47,3

Scanned with OKEN Scanner

		G	S	P.S.	S.S.	DBA	DBT	P.T.	P.A.	P.B.	C.C.
+3	DS	26,3	124,3	61,6	98,1	27,5	22,1	63,0	60,2	68,3	55,2
+2	DS	23,7	119,1	58,4	93,7	25,2	20,9	60,4	57,3	64,5	53,8
+1	DS	21,2	114,0	55,1	89,2	24,9	19,8	57,8	54,3	60,7	52,4
M B		18,7	108,9	51,9	84,8	23,6	18,7	55,2	51,4	56,9	51,0
5 ani											
−1	DS	16,1	103,7	48,6	80,3	22,3	17,5	52,6	48,4	53,1	49,6
−2	DS	13,6	98,6	45,4	75,9	21,0	16,4	50,0	45,5	49,3	48,3
−3	DS	11,0	93,4	42,2	71,4	19,7	15,2	47,4	42,5	45,5	46,9
+3	DS	22,5	115,7	56,3	90,8	25,9	20,7	59,8	57,8	63,4	54,5
+2	DS	20,4	111,0	53,3	86,6	24,7	19,7	57,6	55,2	60,3	53,1
+1	DS	18,4	106,3	50,4	82,5	23,4	18,7	55,4	52,7	57,2	51,8
M B		16,4	101,6	47,4	78,3	22,2	17,7	53,3	50,2	54,1	50,4
4 ani											
−1	DS	14,4	96,8	44,5	74,1	21,0	16,7	51,1	47,7	51,0	49,1
−2	DS	12,4	92,1	41,5	70,0	19,7	15,7	48,9	45,1	47,9	47,7
−3	DS	10,4	87,4	38,6	65,8	18,5	14,7	46,7	42,6	44,8	46,4
+3	DS	20,1	108,5	52,3	84,2	24,6	19,9	57,9	57,9	61,0	54,2
+2	DS	18,4	104,5	49,6	80,7	23,5	19,0	55,9	54,5	58,1	52,8
+1	DS	16,7	100,5	46,8	77,2	22,4	18,0	53,9	52,9	55,3	51,3
M B		15,1	96,5	44,1	73,7	21,3	17,1	51,9	49,5	52,4	49,9
3 ani											
−1	DS	13,4	92,4	41,3	70,3	20,1	16,2	49,9	47,0	48,6	48,5
−2	DS	11,7	88,4	38,6	66,8	19,0	15,2	47,9	44,5	46,8	47,0
−3	DS	10,0	84,4	35,9	63,3	17,9	14,3	45,9	42,0	43,9	45,6

LEGENDĂ

MF — medie fete
MB — medie băieţi
DS — deviaţie standard
G — greutate
S — înălţime
P.S. — distanţa pubis — sol
S.S. — distanţa suprasternal — sol
DBA — diametrul biacromial
DBT — diametrul bitrohanterian
P.T. — perimetrul toracic
P.A. — perimetrul abdominal
P.B. — perimetrul bazinului
C.C. — circumferinţa craniului

Scanned with OKEN Scanner

TABEL SINOPTIC

cu media și deviația standard a 11 dimensiuni corporale la fete între 3—18 ani

Vîrsta (ani)	Statura (cm)		Greutatea (kg)		Pubis-sol (cm)		Diametrul biacromial (cm)		Diametrul bitrochanterian (cm)	
	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ
3	95,29	4,414	14,63	1,677	44,26	2,747	21,04	1,213	17,09	1,346
4	100,90	4,431	16,30	1,931	47,47	2,765	22,13	1,225	17,75	0,951
5	108,40	5,370	18,59	2,761	52,18	3,265	23,50	1,265	18,67	1,188
6	114,54	5,636	20,81	2,918	55,89	3,124	24,64	1,264	19,68	1,187
7	119,16	5,932	22,73	3,757	59,00	3,745	25,55	1,690	20,42	1,613
8	126,70	5,807	25,82	4,307	63,80	3,739	27,08	1,763	21,77	1,837
9	131,61	6,101	28,75	5,034	67,01	4,207	28,26	1,910	22,95	1,787
10	136,36	6,957	32,01	6,664	70,40	4,293	29,18	1,816	24,14	2,043
11	142,51	6,938	35,84	6,783	74,05	4,665	30,50	1,866	25,39	2,087
12	149,32	7,547	41,59	7,914	76,67	4,548	31,84	2,025	27,08	2,196
13	154,05	6,454	46,09	7,951	80,02	4,129	32,83	1,850	28,58	2,321
14	157,38	6,026	50,76	7,923	81,34	4,113	33,83	1,765	29,70	1,905
15	158,41	5,293	52,52	7,803	81,59	3,973	34,13	1,689	30,33	1,840
16	159,10	5,884	54,05	7,896	81,84	4,146	34,31	1,719	30,81	1,861
17	160,05	6,012	56,48	7,799	81,77	4,050	34,47	1,732	30,97	1,855
18	159,58	5,278	55,54	6,577	81,78	3,938	34,51	1,665	30,79	1,672

Vîrsta (ani)	Manubriu-sol (cm)		Circumferința toracelui (cm)		Circumferința abdomenului (cm)		Circumferința bazinului (cm)		Circumferința capului (cm)	
	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ
3	73,30	3,440	51,15	2,172	49,35	2,257	53,52	3,248	48,71	1,289
4	78,36	4,206	52,52	2,208	50,10	2,863	55,22	3,178	49,47	1,390
5	84,69	4,616	54,17	2,726	50,68	3,250	58,26	4,141	49,88	1,456
6	90,10	4,569	55,97	2,910	51,73	3,363	60,94	4,157	50,52	1,431
7	94,06	5,122	57,61	3,465	52,75	4,272	63,08	5,340	50,93	1,489
8	100,74	5,057	60,30	4,408	54,07	4,485	66,47	5,294	51,45	1,653
9	105,27	5,308	62,62	4,884	55,75	5,227	69,98	5,785	51,99	1,410
10	109,75	6,406	65,35	5,695	56,98	5,711	72,39	6,877	52,09	1,479
11	115,05	6,123	68,57	5,631	58,84	5,439	76,30	6,565	52,82	2,122
12	120,72	6,479	72,75	6,038	60,63	5,118	80,78	7,332	53,16	1,467
13	125,20	6,331	75,70	5,288	62,03	5,561	85,51	6,794	53,72	1,449
14	127,84	5,324	78,57	5,308	64,07	5,837	89,46	6,348	53,97	1,434
15	128,75	4,898	79,84	5,618	63,92	5,921	91,39	6,552	54,15	1,444
16	129,47	5,281	80,62	5,159	64,25	5,679	92,72	5,887	54,28	1,467
17	130,27	5,463	81,66	5,187	64,49	5,377	94,50	6,041	54,46	2,109
18	129,79	4,678	81,46	5,044	63,68	4,553	94,33	5,659	54,31	1,360

Scanned with OKEN Scanner

TABEL SINOPTIC

cu media și deviația standard a 11 dimensiuni corporale la băieți între 3—18 ani

Vîrsta (ani)	Statura (cm)		Greutatea (kg)		Pubis-sol (cm)		Diametrul biacromial (cm)		Diametrul bitrochanterian (cm)	
	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ
3	96,46	4,010	15,06	1,685	44,10	2,742	21,26	1,110	17,11	0,937
4	101,56	4,707	16,43	2,011	47,44	2,941	22,18	1,231	17,68	0,998
5	108,87	5,137	18,66	2,536	51,90	3,242	23,61	1,285	18,66	1,136
6	115,47	5,637	21,10	3,044	56,24	3,854	44,89	1,245	19,60	1,299
7	119,87	5,186	22,60	2,842	58,79	3,277	45,66	1,315	20,19	1,212
8	126,43	5,322	25,86	4,022	63,33	3,352	27,26	1,748	21,78	1,552
9	132,35	5,682	29,02	4,930	67,01	3,993	28,29	2,080	22,70	1,729
10	136,44	5,928	32,26	6,406	69,81	3,967	29,25	1,865	23,51	2,028
11	141,25	6,274	35,00	5,851	72,96	4,269	30,21	1,643	24,53	1,678
12	147,66	8,019	39,74	8,410	76,69	5,228	31,15	2,072	25,74	2,063
13	152,58	8,174	43,21	7,865	79,91	4,919	32,39	2,206	26,63	2,239
14	160,25	9,427	49,78	9,144	83,73	5,271	34,22	2,605	28,26	2,309
15	165,12	8,016	54,58	9,410	86,09	4,907	35,31	2,512	29,56	2,283
16	171,03	6,949	61,15	9,073	88,66	4,780	37,27	2,098	30,86	1,882
17	172,16	6,687	63,61	8,800	88,79	4,716	37,98	2,089	31,11	1,676
18	173,19	6,177	65,07	8,225	89,28	4,289	38,72	2,205	31,42	1,605

Vîrsta (ani)	Manubriu-sol (cm)		Circumferința toracelui (cm)		Circumferința abdomenului (cm)		Circumferința bazinului (cm)		Circumferința capului (cm)	
	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ
3	73,75	3,480	51,93	2,001	49,51	2,505	52,45	2,845	49,92	1,438
4	78,30	4,167	53,26	2,182	50,20	2,528	54,14	3,098	50,42	1,347
5	84,78	4,453	55,20	2,595	51,39	2,946	56,89	3,803	51,04	1,382
6	90,65	4,740	57,19	2,838	52,37	3,191	59,35	4,263	51,51	1,401
7	94,42	4,419	58,44	3,037	53,04	3,357	61,02	4,041	51,70	1,492
8	100,28	4,696	61,36	4,430	54,96	4,789	65,35	5,030	51,97	1,406
9	105,67	5,017	63,44	4,324	56,76	5,014	68,56	5,382	52,49	1,464
10	109,44	5,357	65,78	4,956	58,38	5,465	71,02	6,388	52,99	1,540
11	113,77	5,504	67,72	4,622	59,36	4,754	73,39	5,751	53,25	1,450
12	119,28	7,161	70,47	5,824	61,20	5,835	76,50	6,618	53,61	1,500
13	123,62	7,141	73,24	5,714	63,43	5,364	79,04	6,108	53,80	1,503
14	130,33	7,898	77,36	6,193	65,29	5,347	83,44	6,516	54,65	1,673
15	134,42	6,924	80,98	6,185	67,86	5,680	86,55	6,244	55,00	1,557
16	139,57	6,175	85,53	5,708	70,11	5,568	90,06	5,278	55,68	1,668
17	140,61	6,116	87,47	5,819	70,85	5,196	91,64	5,243	55,99	1,673
18	141,31	5,333	88,82	5,780	71,28	5,578	92,28	4,225	55,89	1,366

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. Acheson R.M. : *Brit. J. Radiol.*, 1956, 29, 76.
2. Camp. J.D. : *Radiology*, 1923, 1, 65.
3. Connard J.P., Seguin G., d'Izarn J.J., Bonnin A., Ledoux-Lebard G. : Rev. Prat. (Paris), 1976, 26, 35, 2 469.
4. Covic M. : „Genetica umană — Lucrări practice", Litografia IMF Iași, 1976.
5. Di Chiro G., Nelson K.B. : Amer. J. Roentgen, 1962, 87, 989.
6. Fossati P., Clarisse J., Decoulx M., Loeuille F. : Rev. Prat. (Paris), 1979, 29, 937.
7. Martinez-Farinas L.O. : Radiology, 1967, 88, 264.
8. Popa M., Florea I., Ionescu V., Ciovîrnache M. : „Standarde antropometrice actuale pentru copii și adolescenți între 3—18 ani", Institutul de endocrinologie București, 1971.

BIBLIOGRAFIE GENERALĂ

1. Arnaud C. D., De Luca H. F., Fleisch H., Krane S. M., Pechet M., Rasmussen H., Russel R. G. G., Tenenhouse A., Yendt E.: *Pharmacology of the Endocrine System and Related Drugs : Paratiroid Hormone Thyrocalcitonin and Related Drugs*, vol. I, I[st] Ed, International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics. Pergamon Press, Oxford-New York-Toronto-Sydney-Braunschweig, 1970.
2. Bayliss R. I. S., Guest Editor : *Investigations of Endocrine disorders*, Clinics in Endocrinology and Metabolism, vol. 3, 3 nov. 1974, W. B. Saunders Company Ltd., London-Philadelphia-Toronto, 1974.
3. Berson S. A., Yalow R. S. : *Peptide hormons*, în Berson S. A : „Methods in investigative and diagnostic endocrinology", vol. 2A și 2B, North Holland Publishing Company — Amsterdam-London, American Elsevier Publishing Company, Inc. New York, 1973.
4. Bolinger R. E. : *Endocrinology. New directions in Therapy*, Medical Examination Publishing Company, Inc. New York, 1977.
5. Botella-Llusia J. : *Endocrinology of woman*, W. B. Saunders Company-Philadelphia-London-Toronto, 1973.
6. Butt W. R., London D. R. (Guest Editors): *The Testis*, Clinics in Endocrinology and Metabolism, 4, 3 nov. 1975, W. B. Saunders Company LTD., London-Philadelphia-Toronto, 1975.
7. Caloghera C., Mogoșanu A., Bordoș D. : *Chirurgia tiroidei și a paratiroidelor*, Ed. Facla, 1976.
8. De Groot J. L., Stanbury J. B. : *The Thyroid and its diseases*, 4 th ed., John Wiley & sons, New York-London-Sydney-Toronto, 1975.

CUPRINS

CAPITOLUL I. HIPOFIZA

— Hormonii hipofizari 5
— Hipotalamusul 5
— Hormonul de creştere — GH 7
— Generalităţi 7
— Semnificaţie clinică 7
— Explorarea GH 8
— Test arginină-insulină 8
— Testul la insulină 8
— Testul la arginină 9
— Testul la glucagon 9
— Testul la TRH 9
— Testul de toleranţă la glucoză 9
— Aprecieri indirecte 10
— Prolactina — PRL 10
— Generalităţi 10
— Semnificaţie clinică 11
— Explorarea funcţiei PRL 11
— Dozarea RIA 11
— Determinări biologice 12
— Teste dinamice 12
— Hormonul tireotrop — TSH 12
— Generalităţi 12
— Semnificaţie clinică 13
— Explorarea funcţiei tireotrope 13
— Explorări directe : 13
— Dozarea RIA 13
— Test TRH 13
— Test de frenaj cu hormoni tiroidieni . . . 13
— Explorări indirecte : 13
— Studiul activităţii tiroidiene 13
— Testul la perclorat 13

Scanned with OKEN Scanner

— Hormonul corticotrop — ACTH 14
— Generalităţi 14
— Semnificaţie clinică 14
— Explorarea funcţiei corticotrope 15
— Dozarea biologică 15
— Dozarea RIA 15
— Hormonul lipotrop şi melanotrop 15
— Generalităţi 15
— Semnificaţie clinică 16
— Explorarea funcţiei LPH 16
— Hormonii gonadotropi 17
— Hormonul luteinizant — LH 17
— Generalităţi 17
— Semnificaţie clinică 18
— Explorarea funcţiei LH 18
— Dozarea biologică 18
— Dozarea RIA 18
— Hormonul foliculostimulant — FSH 18
— Generalităţi 18
— Semnificaţie clinică 19
— Determinarea activităţii FSH 19
— Dozarea biologică 19
— Dozarea RIA 19
— Explorări paraclinice în boli hipotalamo-hipofizare 19
— Acromegalie şi gigantism 19
— Nanismul hipofizar 23
— Insuficienţa hipofizară a adultului 25
— Sindromul hiperprolactinic 27
— Hormonul antidiuretic — ADH 28
— Generalităţi 28
— Semnificaţie clinică 29
— Explorarea funcţiei antidiuretice 29
— Efectele ADH pe receptor 29
— Valoarea efectorului renal 30
— Dozajele de ADH 30
— Metode biologice 30
— Metode RIA 30
— Studiul mecanismelor de control 31
— Diabetul insipid 31
— Etiologie 31

— Manifestări clinice 32
— Diagnostic 32
— Constatări sangvine şi urinare 32
— Teste pentru investigarea poliuriei şi polidipsiei . . 32
— Deprivare lichidiană 32
— Perfuzie soluţie hiperosmolară 33
— Testul la ADH 34
— Testul la Pitresină — Depot 34
— Nicotină 35
— Teste terapeutice 36
— Hipervasopresinismul 37
— Bibliografie 38

CAPITOLUL II. TIROIDA

— Generalităţi 40
— Biosinteza 40
— Hormonii tiroidieni în sînge 42
— Reglarea funcţiei tiroidiene 43
— Acţiunile hormonilor tiroidieni 44
— Teste de explorare a funcţiei tiroidiene 44
— Factori ce afectează testele funcţionale tiroidiene . . . 45
— Factori alimentari 45
— Medicamente 45
— Erori în colectarea sîngelui 45
— Boli netiroidiene 46
— Teste tiroidiene 47
— Teste de captare tiroidiană a iodului 47
— Teste de eliberare a hormonilor tiroidieni 49
— Ritmul eliberării 49
— PBI seric 49
— BEI 50
— PB^{131}I 50
— Iodul tiroxinic — $T_4I(C)$ 50
— Tiroxina serică — $T_4(D)$ 50
— T_4RIA 52
— T_3 52
— FT_4 53
— T_3RU 54
— FTI 55
— ETR 55
— T_4 şi T_3 urinar 56

— TBG 56
— Teste ce analizează răspunsul țesuturilor periferice . . 56
— MB 56
— Durata reflexului achilean 58
— Lipidele serice 60
— Concentrația tirozinei în ser 61
— Activitățile enzimatice serice 61
— Mioglobina serică 62
— Testul la calcitonină 62
— Teste ce analizează integritatea mecanismelor de reglare . 62
— Dozarea TSH 62
— Testul la TSH 63
— Testul la carbimazol 63
— Determinarea TRH 64
— Testul la TRH 64
— Testul la T_3 65
— Alte explorări tiroidiene 66
— Scintigrafia 66
— Echograma 67
— Termografia tiroidiană 67
— Cercetarea anticorpilor antitiroidieni 67
— Determinarea LATS și altor imunoglobuline tireostimulante . 69
— Determinarea EPF 70
— Citodiagnosticul tiroidian. Biopsia 70
— Teste pentru erorile înnăscute de metabolism 70
— Testul la perclorat 70
— Testul deficitului de deiodinază 71
— Diagnosticul bolilor tiroidiene 71
— Indicii clinici 71
— Indexul Newcastle 71
— Indexul Billewicz 74
— Bolile tiroidiene 76
— Hipertiroidiile 76
— Clasificare 76
— Diagnostic paraclinic 76
— Boala Basedow 76
— Boala Basedow neonatală 78
— Tumori tireotrope 79
— Sindromul TSH ectopic 79
— Gușa multinodulară toxică 79

Scanned with OKEN Scanner

— Guşa uninodulară toxică 79
— Carcinomul tiroidian 80
— Tiroiditele 80
— „Iod-Basedow" 81
— Tireotoxicoza factice 81
— Struma ovarii 81
— Exoftalmia endocrină 82
— Hipotiroidia 82
— Clasificare 82
— Diagnostic paraclinic 82
— Hipotiroidia primară 83
— Aplazia sau ectopia tiroidiană . . . 83
— Erorile înnăscute de biosinteză şi receptivitate 84
— Deficitul de transport activ al iodului 85
— Defectul de organificare . . . 85
— Defectul de cuplare . . . 85
— Defectul de dehalogenare . . . 85
— Sinteza deficitară a TBG . . 86
— Iodopeptidele anormale . . . 86
— Erori rare 86
— Guşa endemică şi cretinismul — varianta hipotiroidiană 86
— Mixedemul idiopatic 87
— Hipotiroidia iatrogenă 88
— Hipotiroida secundară 88
— Criterii radiologice osoase ale hipotiroidiei infantile 89
— Guşa endemică eutiroidiană şi cretinismul endemic . . 90
— Guşa eutiroidiană sporadică 91
— Tiroiditele 91
— Clasificare 91
— Tiroidita de Quervain 92
— Tiroidita Hashimoto 92
— Tiroidita Riedel 93
— Tiroidita supurativă acută . . . 93
— Tiroiditele cronice specifice . . 93
— Neoplaziile tiroidiene 93
— Clasificare 93
— Tumori benigne 94
— Tumori maligne 94
— Bibliografie 96

CAPITOLUL III. PARATIROIDA ŞI METABOLISMUL CALCIC

— Generalităţi privind metabolismul calcic 100
— Repartiţie 100
— Activitate metabolică 102
— Reglarea metabolismului calcic 104
— Aport 104
— Vitamina D 105
— Generalităţi. Sinteze 105
— Activitate biologică 106
— PTH 108
— Generalităţi 108
— Activitate biologică 110
— La nivelul osului 110
— La nivelul rinichiului 110
— La nivel digestiv 110
— Secreţie 111
— Calcitonina 111
— Generalităţi 111
— Activitate biologică 112
— Secreţie 113
— Alţi hormoni 113
— Explorarea metabolismului fosfo-calcic 114
— Calciul plasmatic 114
— Dozarea calciului total 114
— Metode chimice 114
— Metode fizice 115
— Dozarea calciului ionic 115
— Metode biologice 115
— Metode chimice 115
— Metoda electrozilor selectivi 116
— Metoda abacurilor 116
— Fosfatemia 116
— Calciuria 117
— Fosfaturia 117
— Clearance-ul fosforului 117
— TRP 118
— Eliminările fecale de Ca şi P 118
— Bilanţul global al organismului 119
— Explorări osoase 119
— Masa totală de Ca şi P 119

— Acreţia osoasă 119
— Resorbţia osoasă 120
— Explorări utilizînd trasori radioactivi 120
— Analiza calciului schimbabil 120
— Absorbţia digestivă 121
— Alte examene izotopice 121
— Dozarea PTH 122
— Biologică 122
— RIA 122
— Dozarea calcitoninei 124
— Dozarea biologică 124
— Dozarea RIA 124
— Dozarea vitaminei D 124
— Dozarea CAMP 125
— Hidroxiprolinuria 125
— Dozarea fosfatazelor 126
— Magneziul plasmatic 126
— Teste dinamice 127
— Teste de hipercalcemie provocată 127
— Testul Kyle şi Haas 127
— Testul Pak 127
— Testul Klotz 127
— Teste de hipocalcemie provocată 128
— Testul Jones şi Fourman 128
— Testul Klotz 128
— Testul la fitat 128
— Testul la PTH (Ellsworth—Howard) 128
— Tehnică pentru diagnosticul hiperparatiroidismului primar 129
— Tehnică pentru diagnosticul pseudohipoparatiroidiei . 129
— Proba cu glucocorticoizi 130
— Diagnosticul bolilor paratiroidiene 130
— Hiperparatiroidismul 130
— Primar 130
— Tablou clinic 131
— Modificări radiologice 131
— Modificări biochimice 132
— Diagnostic 133
— Stabilirea existenţei hipercalcemiei 133
— Excluderea altor cauze de hipercalcemie şi diagnosticul biochimic al hiperparatiroidiei 133
— Stabilirea naturii şi localizării leziunii paratiroidiene 134

Scanned with OKEN Scanner

— Cercetarea complicaţiilor şi asociaţiilor . . 136
— Secundar 136
— Cauze 136
— Constatări biochimice 136
— Constatări radiologice 136
— Diagnostic 136
— Terţiar 137
— Poliadenomatoza endocrină 137
— Hipoparatiroidismul 138
— Forme clinice etiopatogenice 138
— Tablou clinic 138
— Manevre clinice diagnostice 138
— Explorarea electrică 139
— emg. 139
— ecg. 139
— eeg. 139
— Explorarea radiologică 140
— Modificări dentare 140
— Modificări oculare 140
— Tablou umoral 140
— Diagnostic 141
— Pseudohipoparatiroidismul tip I 142
— Pseudohipoparatiroidismul tip II 143
— Pseudo-pseudohipoparatiroidismul 143
— Problema spasmofiliei 143
— Bibliografie 143

CAPITOLUL IV. CORTICOSUPRARENALA
— Generalităţi 146
— Hormonii corticosuprarenali 146
— Sinteză 146
— Transport sangvin 147
— Catabolism şi excreţie 148
— Reglarea secreţiei 152
— Aldosteronului 152
— Cortizolului 153
— Sexoizilor suprarenali 153
— Acţiuni 153
— Glucocorticoizi 153
— Mineralocorticoizi 154
— Androgeni 154

Scanned with OKEN Scanner

— Explorarea funcției corticosuprarenale 155
— Pregătirea bolnavului 155
— Recoltarea sîngelui 156
— Recoltarea urinei 156
— Dozarea ACTH plasmatic 156
— Metoda biologică 156
— Metoda RIA 156
— Problema MSH-ului 157
— Dozarea reninei și angiotensinei II 157
— Dozarea biologică a reninei 158
— Dozarea RIA a reninei 158
— Dozarea RIA a angiotensinei II 158
— Determinarea hormonilor steroizi 159
— Determinarea steroizilor plasmatici 159
— Determinarea fluorometrică a corticoizilor plasmatici . 159
— Determinarea RIA a cortizolului 160
— Determinarea cortizolului nelegat de proteine . 160
— Determinarea RIA a corticosteronului 161
— Determinarea RIA a 11-desoxicortizolului 161
— 17-OH corticoizii plasmatici (Porter—Silber) . . 161
— Aldosteronul plasmatic 161
— Metoda dublei diluții izotopice 161
— Dozarea RIA a aldosteronului 161
— Androgenii plasmatici 162
— Dozarea RIA a testosteronului plasmatic . . 162
— Dozarea RIA a DHA 162
— Determinarea steroizilor urinari 163
— 17 OHCS (Porter—Silber) 163
— 17 OHCS totali Appleby-17KGS Norymberski . . 163
— 17 CS 164
— Metaboliții urinari ai aldosteronului 166
— Metaboliții androgeni individuali 166
— Teste de stimulare 167
— Testul la ACTH 167
— Test scurt 168
— Test lung 168
— Variante 169
— Testul la metopiron 169
— Alte teste explorînd rezerva corticotropă hipofizară . . . 170
— Proba cu extract de retrohipofiză 170
— Proba cu lisin vazopresină 170

— Teste nespecifice 171
— Testul la insulină 171
— Testul la pirogeni 171
— Testele de supresie cu dexametazon 171
— Proba de frenaj standard 171
— Proba de frenaj întărită 172
— Proba de frenaj accelerată 172
— Teste pentru stabilirea sursei de androgeni 173
— Evaluări indirecte ale funcției CSR 173
— Testul de toleranță la apă 173
— Electroliții salivari 173
— Electroliții sudorali 174
— Na și K total din organism 174
— Explorări radiologice 174
— Radiografii craniene 174
— Explorarea radiografică a suprarenalelor 174
— Scintigrafia suprarenală 175
— Explorarea paraclinică în bolile suprarenale 175
— Sindromul Cushing 175
— Forme clinice etiopatogenice 175
— Aspect clinic general 175
— Diagnostic 176
— Hiperaldosteronismul primar (Conn) 179
— Tablou clinic. Diagnostic pozitiv 179
— Elemente indirecte, martore ale hiperaldosteronismului . 181
— Diagnostic diferențial 182
— Insuficiența suprarenală 184
— Boala Addison 184
— Simptomatologie 184
— Diagnostic 184
— Probe directe. Explorări hormonale . . 184
— Probe indirecte 185
— Diagnostic etiologic 186
— Diagnostic diferențial 187
— Insuficiența suprarenală acută 187
— Sindromul adrenogenital 188
— Sindromul adrenogenital congenital 188
— Deficitul de 21-hidroxilază 189
— Deficitul de 21-hidroxilază cu pierdere de sare 190
— Deficitul de 11-hidroxilază 191
— Deficitul de 3-beta dehidrogenază 191

Scanned with OKEN Scanner

— Concluzii diagnostice. Controlul eficienței terapeutice 191
— Sindromul adrenogenital cîștigat în timpul copilăriei 192
— Sindromul adrenogenital cîștigat la adult . . . 193
— Sindromul de feminizare suprarenală 193
— Bibliografie 193

CAPITOLUL V. MEDULOSUPRARENALA

— Generalități. Hormonogeneză 197
— Hiperproducția de hormoni medulosuprarenali 198
— Considerații clinice 198
— Determinarea urinară a catecolaminelor și metaboliților . . . 199
— AVM 200
— Metanefrina și normetanefrină 200
— Catecolaminele totale 200
— AVH 200
— Determinări sangvine 201
— Teste farmacologice clinice 201
— Localizarea tumorii 202
— Bibliografie 203

CAPITOLUL VI. TESTICULUL

— Generalități 205
— Spermatogeneza 205
— Hormonii testiculari 207
— Androgenii 207
— Generalități 207
— Efecte și mod de acțiune 209
— Estrogenii 209
— Controlul secreției endocrine testiculare și a funcției de reproducere . . 210
— Explorarea funcției testiculare 210
— Explorarea funcției endocrine 210
— Determinări bazale 210
— LH—RH 210
— LH 210
— FSH 210
— Prolactina 210
— GUT 210
— 17 CS 211

Scanned with OKEN Scanner

— Testosteronul plasmatic şi urinar 211
— Alţi androgeni 212
— Glucuronidul de testosteron . . . 212
— Androstandiolul 212
— Androstendionul şi DHT 212
— HCG 212
— Probe dinamice 213
— Testul de stimulare cu HCG . . . 213
— Testul la clomifen 214
— Testul la LH—RH 215
— Alte teste dinamice 217
— Examenul spermei 217
— Recoltare 217
— Situaţii care pot modifica spermatogeneza . . . 218
— Morfologia spermei 218
— Examenul microscopic 219
— Buletin de analiză a spermei . . . 223
— Biopsia testiculară 224
— Anticorpii spermatici 225
— Diagnosticul afecţiunilor testiculare 225
— Hipogonadismul masculin 225
— Clasificare 225
— Examen clinic şi paraclinic pentru diagnostic pozitiv şi etiologic . . . 226
— Pubertatea întîrziată 228
— Hipogonadismul post-pubertar 229
— Sterilitatea masculină 230
— Impotenţa 230
— Clasificare 230
— Diagnostic 231
— Ginecomastia 232
— Criptorhidia 233
— Pubertatea precoce 234
— Tumorile endocrine ale testiculului 235
— Tumorile celulelor Leydig 235
— Tumorile celulelor Sertoli 235
— Tumori prin incluzie corticosuprarenală . . . 236
— Tumori de origine trofoblastică 236
— Bibliografie 237

CAPITOLUL VII. OVARUL

— Hormonii ovarieni. Generalităţi 240
— Estrogenii 240
— Progesteronul 240
— Androgenii 241
— Explorarea funcţiei ovariene 241
— Explorări directe 241
— Dozarea estrogenilor 241
— Generalităţi 241
— Estradiolul plasmatic 241
— Semnificaţie clinică 241
— Metodă de dozare 242
— Valori normale 242
— Estrogenii totali urinari 242
— Semnificaţie clinică 242
— Metode de dozare 243
— Valori normale 243
— Estrona sulfat în plasmă şi urină 243
— Estriolul placental 243
— Semnificaţie clinică 243
— Metode de dozare 244
— Valori normale 244
— Clearance-ul renal al estronei şi estradiolului 244
— Progesteronul 244
— Determinarea progesteronului plasmatic 244
— Semnificaţie clinică 244
— Metode de dozare 245
— Valori normale 245
— Determinarea pregnandiolului urinar 245
— Semnificaţie clinică 245
— Metodă 245
— Valori normale 245
— Explorarea funcţiei androgenice la femeie 246
— 17 CS 246
— Testosteronul conjugat urinar 246
— Androstendiolul conjugat urinar 246
— Pregnantriolul 246
— Testosteronul plasmatic 246
— DHT plasmatic 246
— Probe dinamice 246

— Dozarea HCG 246
— Explorări indirecte 247
— FCH 247
— Tehnică 247
— Tipuri de frotiu 248
— Interes clinic 250
— Biopsia de endometru 250
— Tehnică 250
— Constatări normale 250
— Glera cervicală 253
— Tehnică 253
— Interpretare 254
— Testul Sims—Hühner 255
— Tehnică 255
— Interpretare 255
— Curba termică 255
— Studiul interrelaţiilor hipotalamo-hipofizo-ovariene 257
— Teste dinamice 257
— Determinarea LH—RH 257
— Dozarea FSH 257
— Dozarea LH 257
— Dozarea prolactinei 257
— Determinarea GUT 257
— Testul la clomifen 257
— Tehnică 257
— Rezultate 257
— Proba la LH—RH 258
— Tehnică 259
— Rezultate 259
— Testul de stimulare cu HCG şi frenare cu DXM . 259
— Principiu 259
— Tehnică 260
— Rezultate 260
— Testul de stimulare foliculară cu HMG 261
— Principiu 261
— Indicaţii 261
— Tehnică 261
— Rezultate 262
— Testarea reactivităţii endometrului 262
— Testul la progestative 262
— Testul la estrogeni 262

Scanned with OKEN Scanner

— Metode de stabilire a ovulației 262
— Diagnosticul afecțiunilor endocrine ovariene 263
— Amenoreele 263
— Cauze 263
— Diagnostic 264
— Menopauza 268
— Premenopauză 268
— Menopauză confirmată 268
— Hemoragiile uterine disfuncționale 268
— Ovarul polichistic 269
— Generalități. Clasificare 269
— Explorare paraclinică 270
— Sindromul amenoree-galactoree 271
— Tumorile endocrine ale ovarului 271
— Clasificare. Tablou clinic 271
— Explorări necesare 272
— Virilismele pilare 272
— Cauze 272
— Diagnostic 273
— Pubertatea precoce 274
— Bibliografie 274

CAPITOLUL VIII. STERILITATEA CONJUGALĂ 277
— Bibliografie 280

CAPITOLUL IX. ANEXE.
— Apariția punctelor secundare de osificare 281
— Criterii de naștere la termen 281
— Criterii de vîrstă osoasă în timpul copilăriei 281
— Raporturile între vîrsta osoasă și debutul pubertății 281
— Indicațiile determinării vîrstei osoase 282
— Dezvoltarea dentiției 284
— Examenul radiologic al șeii turcești 284
— Incidența standard 284
— Studiul tomografic 284
— Metode de măsurare 284
— Testul cromatinei sexuale 287
— Studiul cromozomilor umani 288
— Standarde antropometrice actuale pentru copii și adolescenți între 3—18 ani 289
— Bibliografie 299
— BIBLIOGRAFIE GENERALĂ 299
— INDEX ALFABETIC 302

Scanned with OKEN Scanner

TABLE DES MATIÈRES

CHAPITRE I. L'HYPOPHYSE 5

— Les hormones hypophysaires 5

— L'hypothalamus 5

— L'hormone de croissance GH 7

— Généralités 7

— Signification clinique 7

— Exploration GH 8

— Test arginine-insuline 8

— Test insuline 8

— Test arginine 9

— Test glucagon 9

— Test TRH 9

— Test de tolérance à la glucose 10

— Appréciations indirectes 11

— La prolactine — PRL 10

— Généralités 10

— Signification clinique 11

— Exploration de la fonction PRL 11

— Détermination RIA 11

— Détermination biologique 12

— Tests dynamiques 12

— L'hormone thyréotrope — TSH 12

— Généralités 12

— Signification clinique 13

— Exploration de la fonction thyréotrope 13

— Explorations directes 13

— Le dosage RIA 13

— Test TRH 13

— Test de freinage aux hormones thyroïdiennes . . . 13

— Explorations indirectes 13

— Étude de l'activité thyroïdienne 13

— Test au perchlorate 13

Scanned with OKEN Scanner

— L'hormone corticotrope ACTH 14
— Généralités 14
— Signification clinique 14
— Explorations de la fonction corticotrope 15
— Dosage biologique 15
— Dosage RIA 15
— L'hormone lipotrope et mélanotrope 15
— Généralités 15
— Signification clinique 16
— Explorations de la fonction LPH 16
— Les hormones gonadotropes 17
— Hormone lutéinisante — LH 17
— Généralités 17
— Signification clinique 18
— Explorations de la fonction LH 18
— Dosage biologique 18
— Dosage RIA 18
— Hormone folliculostimulante — FSH 18
— Généralités 18
— Signification clinique 19
— Détermination de l'activité FSH 19
— Dosage biologique 19
— Dosage RIA 19
— Explorations paracliniques dans les maladies hypothalamohypophysaires 19
— Acromégalie et gigantisme 19
— Nanisme hypophysaire 23
— Insuffisance hypophysaire de l'adulte 25
— Syndrôme hyperprolactinique 27
— L'hormone antidiurétique — ADH 28
— Généralités 28
— Signification clinique 29
— Exploration de la fonction antidiurétique 29
— Effets de l'ADH sur le récepteur 29
— Valeur de l'effecteur rénal 30
— Les dosages de l'ADH 30
— Méthodes biologiques 30
— Méthode RIA 30
— Étude des mécanismes de contrôle 31
— Diabète insipide 31
— Étiologie 31
— Manifestations cliniques 32

Scanned with OKEN Scanner

— Diagnostic 32
— Constatations sanguines et urinaires 32
— Tests pour l'investigation de la polyurie et de la polydepsie 32
— Déprivation liquidienne 32
— Perfusion solution hyperosmolaire 33
— Tests à l'ADH 34
— Nicotine 35
— Tests thérapeutiques 36
— Hypervasopressinisme 37
— Bibliographie 38

CHAPITRE II. LA THYROIDE 40

— Généralités 40
— Biosynthèse 40
— Hormones thyroïdiennes dans le sang 42
— Réglage de la fonction thyroïdienne 43
— Action des hormones thyroïdiennes 44
— Tests d'exploration de la fonction thyroïdienne 44
— Facteurs affectant les tests fonctionnels thyroïdiens 45
— Facteurs alimentaires 45
— Médicaments 45
— Erreurs dans la prise du sang 45
— Maladies non-thyroïdiennes 46
— Tests thyroïdiens 47
— Tests de captation thyroïdienne de l'iode 47
— Tests de libération des hormones thyroïdiennes 49
— Rythme de libération 49
— PBI sérique 49
— BEI 50
— PB^{131}I 50
— Iode thyroxynique — T_4I (C) 50
— Thyroxyne sérique — T_4 (D) 50
— T_4RIA 52
— T_3 52
— FT_4 53
— T_3RU 54
— FTI 55
— ETR 55
— T_4 et T_3 urinaire 56

Scanned with OKEN Scanner

— TBG 56
— Test analysant la réponse des tissus périfériques . . . 56
— MB 56
— Durée du réflexe achiléen 58
— Lipides sériques 60
— Concentration de la thyrosine dans le sérum . . 61
— Activités enzymatiques sériques 61
— Myoglobine sérique 62
— Test à la calcitonine 62
— Tests analysant l'intégrité du mécanisme de contrôle . 62
— Dosage de la TSH 62
— Test au TSH 63
— Test au carbimazole 63
— Détermination TRH 64
— Test au TRH 64
— Test au T_3 65
— D'autres explorations thyroïdiennes 66
— Scintigraphie 66
— Echogramme 67
— Thermographie thyroïdienne 67
— Recherche des anticorps antithyroïdiens 67
— Détermination du LATS et des autres immunoglobulines thyreostimulantes 69
— Détermination EPF 70
— Cytodiagnostic thyroïdien. Biopsie 70
— Tests pour les erreurs innées de métabolisme . . . 70
— Test au perchlorate 70
— Test du déficit de déiodinase 71
— Le diagnostic des maladies thyroïdiennes 71
— Indices cliniques 71
— Indice Newcastle 71
— Indice Billewicz 74
— Maladies thyroïdiennes 76
— Hyperthyroïdies 76
— Classification 76
— Diagnostic paraclinique 76
— Maladie de Basedow 76
— Maladie de Basedow néonatale 78
— Tumeurs thyréotropes 79
— Syndrôme TSH ectopique 79
— Goître multinodulaire toxique 79

Scanned with OKEN Scanner

— Goître uninodulaire toxique 79
— Carcinome thyroïdien 80
— Thyroïdites 80
— Iode Basedow 81
— Thyréotoxicose factice 81
— Struma ovarii 81
— Exophtalmie endocrine 82
— Hypothyroïdie 82
— Classification 82
— Diagnostic paraclinique 82
— Hypothyroïdie primaire 83
— Aplasie ou ectopie thyroïdienne 83
— Erreurs innées de biosynthèse et de réceptivité 84
— Déficit de transport actif de l'iode 85
— Déficit d'organification . . . 85
— Déficit de couplage . . . 85
— Défaut de déhalogénation . . 85
— Synthèse déficitaire du TBG . . 86
— Iodopeptides anormales . . . 86
— Erreurs rares 86
— Goître endémique et crétinisme — variante hypothyroïdienne 86
— Mixoedème idiopathique 87
— Hypothyroïdie iatrogène 88
— Hypothyroïdie secondaire 88
— Critères radiologiques osseux de l'hypothyroïdie infantile 89
— Goître endémique euthyroïdien et crétinisme endémique . . 90
— Goître euthyroïdien sporadique 91
— Thyroïdites 91
— Classification 91
— Thyroïdite De Quervain 92
— Thyroïdite Hashimoto 92
— Thyroïdite Riedel 93
— Thyroïdite bactérienne aigue 93
— Thyroïdites chroniques spécifiques . . . 93
— Néoplasies thyroïdiennes 93
— Classification 93
— Tumeurs bénignes 94
— Tumeurs malignes 94
— Bibliographie 96

CHAPITRE III. LA PARATHYROÏDE ET LE MÉTABOLISME CALCIQUE 100

— Généralités concernant le métabolisme calcique 100
— Répartition 100
— Activité métabolique 102
— Réglage du métabolisme calcique 104
— Apport 104
— Vitamine D 105
— Généralités. Synthèses 105
— Activité biologique 106
— PTH 108
— Généralités 108
— Activité biologique 110
— Au niveau de l'os 110
— Au niveau du rein 110
— Au niveau digestif 110
— Sécrétion 111
— Calcitonine 111
— Généralités 111
— Activité biologique 112
— Sécrétion 113
— D'autres hormones 113
— L'exploration du métabolisme phospho-calcique 114
— Calcium plasmatique 114
— Dosage du calcium total 114
— Méthodes chimiques 114
— Méthodes physiques 115
— Dosage du calcium ionique 115
— Méthodes biologiques 115
— Méthodes chimiques 115
— Méthode des électrodes sélectifs 116
— Méthode des abaques 116
— Phosphatémie 116
— Calciurie 117
— Phosphaturie 117
— Clearance du phosphore 117
— TRP 118
— Eliminations fécales de Ca et P 118
— Bilan global de l'organisme 119
— Explorations osseuses 119
— Masse totale de Ca et P 119

Scanned with OKEN Scanner

— Acrétion osseuse 119
— Résorbtion osseuse 120
— Explorations utilisant des trasseurs radioactifs 120
— Analyse du calcium changeable 120
— Absorption digestive 121
— D'autres examens isotopiques 121
— Dosage du PTH 122
— Biologique 122
— RIA 122
— Dosage de la calcitonine 124
— Dosage biologique 124
— Dosage RIA 124
— Dosage de la vitamine D 124
— Dosage du CAMP 125
— Hidroxyprolinurie 125
— Dosage des phosphatases 126
— Magnésium plasmatique 126
— Tests dynamiques 127
— Tests d'hypercalcémie provoquée 127
— Test Kyle et Haas 127
— Test Pak 127
— Test Klotz 127
— Tests d'hypocalcémie provoquée 128
— Test Jones et Fourman 128
— Test Klotz 128
— Test au fitat 128
— Test au PTH (Ellsworth-Howard) 128
— Technique pour le diagnostic de l'hyperparathyroïdisme primaire 129
— Technique pour le diagnostic de la pseudohypoparathyroïdie 129
— Épreuve aux glucocorticoïdes 130
— Le diagnostic des maladies parathyroïdiennes 130
— Hyperparathyroïdisme 130
— Primaire 130
— Tableau clinique 131
— Modifications radiologiques 131
— Modifications biochimiques 132
— Diagnostic 133

Scanned with OKEN Scanner

— Détermination de l'existence de l'hypercalcémie 133
— Elimination des autres causes de l'hypercalcémie et le diagnostic biochimique de l'hyperparathyroïdie 133
— Récherche de la nature et de la localisation de la lésion parathyroïdienne 134
— Récherche des complications et des associations 136
— Secondaire 136
— Causes 136
— Aspects biochimiques 136
— Aspects radiologiques 136
— Diagnostic 136
— Tertiaire 137
— Polyadénomatose endocrinienne 137
— Hypoparathyroïdisme 138
— Formes cliniques étiopathogènes 138
— Tableau clinique 138
— Manoeuvres cliniques diagnostiques 138
— Explorations électriques 139
— emg 139
— ecg 139
— eeg 139
— Exploration radiologique 140
— Modifications dentaires 140
— Modifications oculaires 140
— Tableau humoral 140
— Diagnostic 141
— Pseudohypoparathyroïdisme type I 142
— Pseudohypoparathyroïdisme type II 143
— Pseudo-pseudohypoparathyroïdisme 143
— Problème de la spasmophilie 143
— Bibliographie 143

CHAPITRE IV. LA CORTICOSURRÉNALE 146
— Généralités 146
— Les hormones cortico-surrénales 146
— Synthèse 146
— Transport sanguin 146
— Catabolisme et excrétion 147
— Réglage de la sécrétion 148
— de l'aldostérone 152
— de la cortisole 152
— des sexoïdes surrénaux 153

— Actions 153
— Glucocorticoïdes 153
— Minéralocorticoïdes 154
— Androgènes 154
— L'exploration de la fonction cortico-surrénale 155
— Préparation du malade 155
— Recueillement du sang 156
— Recueillement de l'urine 156
— Dosage ACTH plasmatique 156
— Méthode biologique 156
— Méthode RIA 156
— Problème du MSH 157
— Dosage de la rénine et de l'angiotensine II 157
— Dosage biologique de la rénine 158
— Dosage RIA de la rénine 158
— Dosage RIA de l'angiotensine II 158
— La détermination des hormones stéroïdes 159
— Détermination des stéroïdes plasmatiques 159
— Détermination fluorométrique des corticoïdes plasmatiques 159
— Détermination RIA de la cortisole 160
— Détermination de la cortisole nonliée au protéines . 160
— Détermination RIA de la corticostérone 161
— Détermination RIA de 11-désoxycortisole 161
— 17 OH corticoïdes plasmatiques (Porter-Silber) . . 161
— Aldostérone plasmatique 161
— Méthode de la double dilution isotopique . . 161
— Dosage RIA de l'aldostérone 161
— Androgènes plasmatiques 162
— Dosage DIA de la testostérone plasmatique . . 162
— Dosage RIA de DHA 162
— Détermination des stéroïdes urinaires 163
— 17 OHCS (Porter-Silber) 163
— 17 OHCS totaux Appleby-17 KGS Norymberski . 163
— 17 CS 164
— Métabolites urinaires de l'aldostérone 166
— Métabolites androgènes individuels 166
— Tests de stimulation 167
— Test à l'ACTH 167
— Test bref 168
— Test long 168
— Variantes 169

— Test au métopiron 169
— D'autres tests explorant la réserve corticotrope hypophysaire 170
— Épreuve à l'ADH 170
— Épreuve à la lysyne-vasopressine 170
— Testes nonspecifiques 171
— Test à l'insuline 171
— Test aux pirogènes 171
— Tests de suppression à la dexamétasone 171
— Épreuve de freinage standard 171
— Épreuve de freinage affermie 172
— Épreuve de freinage accélérée 172
— Tests pour établir la source d'androgènes 173
— Évaluations indirectes de la fonction CSR 173
— Test de la tolérance à l'eau 173
— Électrolytes salivaires 173
— Électrolytes sudorifères 174
— Na et K totaux de l'organisme 174
— Explorations radiologiques 174
— Radiographies crâniennes 174
— Exploration radiographique des surrénales 174
— Scintigraphie surrénale 175
— L'exploration paraclinique dans les maladies surrénales 175
— Syndrôme Cushing 175
— Formes cliniques étiopathogéniques 175
— Aspect clinique général 175
— Diagnostic 176
— Hyperaldostéronisme primaire (Conn) 179
— Tableau clinique. Diagnostic positif 179
— Éléments indirects témoins de l'hyperaldostéronisme . 181
— Diagnostic différentiel 182
— Insuffisance surrénale 184
— Maladie d'Addison 184
— Symptomatologie 184
— Diagnostic 184
— Épreuves directes, explorations hormonales 184
— Épreuves indirectes 185
— Diagnostic étiologique 186
— Diagnostic différentiel 187
— Insuffisance surrénale aigue 187
— Syndrôme adrénogénital 188

Scanned with OKEN Scanner

— Syndrôme adrénogénital congénital 188
— Déficit de 21-hydroxylase 189
— Déficit de 21-hydroxylase accompagné de perte de sel 190
— Déficit de 11-hydroxylase 191
— Déficit de 3 beta déhydrogénase 191
— Conclusions diagnostiques. Contrôle de l'efficacité thérapeutique 191
— Syndrôme adréno-génital acquis pendant l'enfance . 192
— Syndrôme adréno-génital acquis de l'adulte . . . 193
— Syndrôme de féminisation surrénale 193
— Bibliographie 193

CHAPITRE V. LA MÉDULLO-SURRÉNALE 197

— Généralités. Hormonogenèse 197
— Hyperproduction d'hormones médulo-surrénales 198
— Considérations cliniques 198
— Détermination urinaire des catécolamines et des métabolites . . 199
— AVM 200
— Métanephrine et normétanephrine 200
— Catécolamines totales 200
— AVH 200
— Déterminations sanguines 201
— Tests pharmacologiques cliniques 201
— Localisation de la tumeur 202
— Bibliographie 203

CHAPITRE VI. LE TESTICULE

— Généralités 205
— Spermatogenèse 205
— Hormones testiculaires 207
— Androgènes 207
— Généralités 207
— Effets et mode d'action 209
— Oestrogènes 209
— Contrôle de la sécrétion endocrine testiculaire et de la fonction de reproduction 210
— Exploration de la fonction testiculaire 210
— Exploration de la fonction endocrinienne 210
— Déterminations basales 210

Scanned with OKEN Scanner

— LH—RH 210
— LH 210
— FSH 210
— Prolactine 210
— GUT 210
— 17 CS 211
— Testostérone plasmatique et urinaire 211
— D'autres androgènes 212
— Glucuronide de testostérone 212
— Androstandiole 212
— Androstendione et DHT 212
— HCG 212
— Épreuves dynamiques 213
— Test de stimulation aux HCG 213
— Test au clomiphène 214
— Test au LH—RH 215
— D'autres tests dynamiques 217
— Examen du sperme 217
— Recueillement 217
— Situations qui peuvent modifier la spermatogenèse . 218
— Morphologie du sperme 218
— Examen microscopique 219
— Bulletin de l'analyse du sperme 223
— Biopsie testiculaire 224
— Anticorps spermatiques 225
— Le diagnostic des affections testiculaires 225
— Hypogonadisme masculin 225
— Classification 225
— Examen clinique et paraclinique pour le diagnostic positif et étiologique 226
— Puberté retardée 228
— Hypogonadisme post pubertaire 229
— Stérilité masculine 230
— Impuissance 230
— Classification 230
— Diagnostic 231
— Gynecomastie 232
— Cryptorchidie 233
— Puberté précoce 234
— Tumeurs endocrines du testicules 235
— Tumeurs des cellules Leydig 235

Scanned with OKEN Scanner

— Tumeurs des cellules Sertoli 235
— Tumeurs par inclusion cortico-surrénale 236
— Tumeurs d'origine trophoblastique 236
— Bibliographie 237

CHAPITRE VI. L'OVAIRE

— Les hormones ovariennes. Généralités 240
— Oestrogènes 240
— Progestérone 240
— Androgènes 241
— L'exploration de la fonction ovarienne 241
— Explorations directes 241
— Dosage des oestrogènes 241
— Généralités 241
— Oestradiol plasmatique 241
— Signification clinique 241
— Méthode de dosage 242
— Valeurs normales 242
— Oestrogènes totaux urinaires 242
— Signification clinique 242
— Méthode de dosage 243
— Valeurs normales 243
— Oestrone sulfate dans le plasma et l'urine . . . 243
— Oestriol du placenta 243
— Signification clinique 243
— Méthodes de dosage 244
— Valeurs normales 244
— Clearance rénal de l'oestrone et de l'oestradiol . . 244
— Progestérone 244
— Détermination de la progestérone plasmatique . . . 244
— Signification clinique 244
— Méthode 245
— Valeurs normales 245
— Détermination de la progestérone urinaire . . . 245
— Signification clinique 245
— Méthodes de dosage 245
— Valeurs normales 245
— Exploration de la fonction androgène chez la femme . . 246
— 17 CS 246
— Testostérone conjuguée urinaire 246

— Androstendiol conjuguée urinaire 246
— Pregnantriole 246
— Testostérone plasmatique 246
— DHT plasmatique 246
— Épreuves dynamiques 246
— Dosage HCG 246
— Explorations indirectes 247
— FCH 247
— Technique 247
— Types de frottis 248
— Intêret clinique 250
— Biopsie d'endomètre 250
— Technique 250
— Constatations normales 250
— Glaire cervicale 253
— Technique 253
— Interprétation 254
— Test Sims-Huhner 255
— Technique 255
— Interprétation 255
— Courbe thermique 255
— L'étude des interrelations hypothalamo-hypophyso-ovariennes . . 257
— Tests dynamiques 257
— Détermination LH—RH 257
— Dosage FSH 257
— Dosage LH 257
— Dosage de la prolactine 257
— Détermination GUT 257
— Test au clomiphène 257
— Technique 257
— Résultats 257
— Test au LH—RH 258
— Technique 259
— Résultats 259
— Test de stimulation aux HCG et de freinage à la DXM 259
— Principe 259
— Technique 260
— Résultats 260
— Test de stimulation folliculaire aux HMG 261
— Principe 261
— Indications 261

Scanned with OKEN Scanner

— Technique 261
— Résultats 262
— Test de la réactivité de l'endomètre 262
— Test aux progestatives 262
— Test aux oestrogènes 262
— Méthodes pour la détermination de l'ovulation 262
— Le diagnostic des affections endocriniennes ovariennes 263
— Aménorrhées 263
— Causes 263
— Diagnostic 264
— Ménopause 268
— Préménopause 268
— Ménopause confirmée 268
— Hémorragies utérines dysfonctionnelles 268
— Ovaire polykystique 269
— Généralités. Classification 269
— Exploration paraclinique 270
— Syndrôme aménorrhée galactorrhée 271
— Tumeurs endocriniennes de l'ovaire 271
— Classification. Tableau clinique 271
— Explorations nécessaires 272
— Virilismes pilaires 272
— Causes 272
— Diagnostic 273
— Puberté précoce 274
— Bibliographie 274

CHAPITRE VIII. LA STÉRILITÉ CONJUGALE 277

— Bibliographie 280

CHAPITRE IX. ANNEXES 281

— Apparition des points secondaires d'ossification 281
— Critères d'accouchement à terme 281
— Critères d'âge osseux pendant l'enfance 281
— Rapports entre l'âge osseux et le début de la puberté 281
— Indications pour la détermination de l'âge osseux 282
— Développement de la dentition 284
— Examen radiologique de la selle turcique 284
— Incidence standard 284

Scanned with OKEN Scanner

— Étude tomographique 284
— Méthodes de mesurage 284
— Test de la chromatine sexuelle 287
— Étude des chromosomes humains 288
— Standards anthropométriques actuels pour enfants et adolescents entre 3—18 ans 289
— Bibliographie 299

— BIBLIOGRAPHIE GÉNÉRALE 299
— INDEX ALPHABETIQUE 302

Redactor : *Vicenţiu Donose*
Referent ştiinţific: Prof. dr. doc. *Pencea Vera*
Tehnoredactor : *Mihai Bujdei*

Apărut 1981. Format 61×86/16. Coli tipo 21,
Bun de tipar la 29.VI.1981.
Editura „Junimea", str. Gheorghi Dimitrov 1
IAŞI — ROMÂNIA

Tipărit sub. cda. 70 la Întreprinderea poligrafică Iaşi, str. 7 Noiembrie 49

Lucrarea se adresează specialiștilor endocrinologi, medicilor practicieni generaliști și medicilor altor discipline, care găsesc în ea un auxiliar prețios pentru activitatea lor practică. Format în clinica de endocrinologie din Iași și specializat la Institutul de endocrinologie din București și la clinicile de endocrinologie de la spitalele H. Mondor și Cochin din Paris, autorul reușește să dea o sinteză de mare utilitate, alăturînd metodelor clasice, cele mai recente tehnici de explorare a bolilor endocrine.

Scanned with OKEN Scanner